

Aus der Chirurgischen Universitäts-Klinik in Marburg
Direktor: Professor Dr. med. M. Schwaiger

Prämedikation und Blutgerinnung Einflüsse einiger Medikamente auf die Blutgerinnung in vivo und in vitro

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
in der gesamten Medizin der Hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität zu Marburg

vorgelegt von

Renate Handel

aus Hagen/Westf.

Marburg 1966

Kleinoffsetdruck: Görich & Weiershäuser, Marburg

Aus der Chirurgischen Universitäts-Klinik in Marburg
Direktor: Professor Dr. med. M. Schwaiger

Prämedikation und Blutgerinnung Einflüsse einiger Medikamente auf die Blutgerinnung in vivo und in vitro

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
in der gesamten Medizin der Hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität zu Marburg

vorgelegt von

Renate Handel

aus Hagen/Westf.

Marburg 1966



Angenommen von der Medizinischen Fakultät der
Universität Marburg am 22. Februar 1966

gedruckt mit Genehmigung der Fakultät

Dekan: Prof. Dr. O. Braun-Falco

Referent: Prof. Dr. H. Oehmig

Correferent: Prof. Dr. W. Schmid

Inhaltsübersicht

	Seite
A. Einleitung und Problemstellung	1
1. Auswahl und Methodik der Gerinnungs- untersuchungen	2
2. Auswahl der Medikamente	3
3. Pharmakologie, Dosierung und Applikations- art der Medikamente	3
4. Patientenauswahl	5
5. Methodik der in-vivo-Versuche	5
6. Methodik der in-vitro-Versuche	5
7. Statistische Auswertung	6
B. Ergebnisse	
1. in vivo	7
2. in vitro	16
C. Diskussion	19
D. Zusammenfassung	26
E. Literaturnachweise	28
F. Anhang	
1. Reagenzien und Hilfsreagenzien	31



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554417_0091

A. Einleitung und Problemstellung.

Postoperative Thrombosen und Embolien lassen sich genauso wie intra- und postoperative Blutungen trotz guter Narkose- und Operationsbedingungen auch heutzutage nicht völlig vermeiden. Die prophylaktische Anwendung der Antikoagulantien bei Thrombosen und die Applikation gerinnungsfördernder Mittel bei Blutungen hat nur zu einer Abnahme der gefürchteten Komplikationen geführt. Erst die Kenntnisse der Entstehungsursachen ergeben vielleicht die Möglichkeit, diese Zwischenfälle zu vermeiden.

Einige Autoren halten die Operation selbst, andere Narkose und Narkosemittel als auslösenden Faktor für das Auftreten von Gerinnseln oder Blutungen. STARUP, RUNGE und I. HARTERT fanden sofort nach Narkosebeginn eine erhöhte Gerinnungstendenz, die sich am 3. postoperativen Tag normalisierte und zu Beginn der zweiten Woche erneut anstieg. THIES beschreibt dagegen eine Gerinnungsverzögerung nach Narkosen mit dem Na-Salz der 5-Aethyl-5(1'-methyl-propyl)-2-thiobarbitursäure (Inactin), die sich am 3. Tag post operationem manifestierte. Eine Verzögerung der Gesamtgerinnung, die sich schon bis zum Narkoseende wieder ausgeglichen hatte, konnten MÜLLER, BLENCKE und OEHMIG während Narkosen mit dem Na-Salz der 5-Aethyl-5-(1'-methyl-butyl)-2-thiobarbitursäure (Trapanal, Thiopental) nachweisen. MACHT diskutiert den Einfluß von Antibiotica und Analgetica auf die Blutgerinnung, die fast jedem Patienten postoperativ verabreicht werden. Veränderungen im Gerinnungssystem verursachen auch Infusionen von verschiedenen Plasmaexpandern (RIEDEL). Sogar Angst und Kummer sollen die Gerinnungsfaktoren aus dem Gleichgewicht bringen (MACHT). Alle diese Untersuchungen beweisen die Empfindlichkeit des Gerinnungssystems. Die vorliegende Arbeit soll nun die Veränderungen beschreiben, die präoperativ zur Narkosevorbereitung verabreichten Medikamenten zugeschrieben werden können.

1. Die hier vorgenommenen Gerinnungsuntersuchungen stellen Aktivitätsbestimmungen von Faktorengruppen dar, quantitative Einzelfaktormessungen sind nicht durchgeführt worden.

Allen Methoden zur Bestimmung von Gerinnungsfaktoren liegt dasselbe Prinzip zugrunde: Sämtliche Faktoren, außer dem zu messenden, werden einer Citratplasmaprobe im Überschuß zugegeben. Damit können Veränderungen der Gerinnungszeit nur durch den einen unbekannten Faktor hervorgerufen sein. Wir haben die 4 folgenden Methoden ausgewählt, um möglichst viele Faktoren zu erfassen und so die Einflüsse der Medikamente auf das ganze Gerinnungssystem überblicken zu können.

a) Recalcifizierungszeit

Bei Zusatz einer optimalen Menge von Calciumionen kann Citratplasma wieder gerinnen. Die Zeit von der Zugabe der Calciumionen bis zum Eintritt der Gerinnung heißt Recalcifizierungszeit. (HOWELL 1914). Der RZ stimmt weitgehend mit der Vollblutgerinnung überein und ist wie diese abhängig hauptsächlich von den Faktoren der Plasmathrombokinasbildung, Faktor VIII, Faktor IX, Faktor X und Plättchenfaktor 3, oder von Faktoren die eine Bildung der aktiven Plasmathrombokinas stören wie Heparin und Antiplasmathrombokinas.

b) Thrombinzeit

Die Thrombinzeit stellt eine Messung der Plasmagerinnungszeit nach Zugabe einer standardisierten Thrombinlösung dar (JÜRGENS). Sie wird beeinflusst durch den Gehalt des Plasmas an Antithrombin II (Heparin-Antithrombin, Thrombin-Inhibitor), an Antithrombin III (Progressiv-Antithrombin) an sog. Antithrombin VI (KOWALSKI) und den Gehalt des Plasmas an Fibrinogen. Sie hat heute vor allem Bedeutung bei der Überwachung der Thrombolyse- und Heparin-Therapie erlangt.

c) Thromboplastinzeit.

Die Thromboplastinzeit stellt eine Weiterentwicklung der Recalcifizierungszeit dar (QUICK 1937). Sie erfaßt als Einphasengerinnungszeit-Bestimmung einen Summationseffekt, an dem Prothrombin, Faktor V/VI, Faktor VII, Faktor X und Fibrinogen beteiligt sind. Dem Plasma setzt man Calciumionen und Gewebsthrombokinas im Überschuß zu, die eine relativ kurze Gerinnungszeit bewirken. Die Thromboplastinzeit dient heute zur Überwachung der Antikoagulantientherapie mit Dicoumarin-Derivaten.

d) Plasmathrombokinas-Bildungstest

Der Plasmathrombokinas-Bildungstest wurde nach der von BIGGS, MACFARLANE und MITARB. 1952 entwickelten Methode durchgeführt. Das Prinzip der Untersuchung beruht auf einer Zweiphasenmethode, wobei sich in der 1. Phase unter Beteiligung der Faktoren V, VIII, IX, X, Thrombozytenfaktor 3 und Ca-ionen die aktive Plasmathrombokinas bildet, deren Aktivität dann in der 2. Phase an thrombozytenarmem Plasma gemessen wird. Der PTB-Test spielt eine Rolle bei der Unterscheidung der Hämophilien A und B

2. Auswahl der Medikamente

Den Patienten wurden 6 verschiedene Medikamente injiziert, die in unserer Klinik entweder am Vorabend der Operation oder als Prämedikation direkt vor Narkosebeginn verabreicht werden :

1. Dolantin-Hoechst
2. Atropinum sulfuricoum- MBK
3. Vomex A -Endopharm
4. Atosil-Bayer
5. Megaphen-Bayer
6. Luminal- Bayer

Dosierung und Injektionsart entsprechen immer den in unserer Klinik gültigen Richtlinien.

Erläuterungen zur Pharmakologie, Dosierung und Applikationsart der Medikamente siehe unter 3).

3) Pharmakologie, Applikationsart und Dosierung der Medikamente

Dolantin (Ampullen zu 2 ml mit 100 mg)

Dolantin Hoechst ist 1-Methyl-4-phenylpiperidin-4- carbon-säure-äthylester-hydrochlorid, die internationale Kurzbezeichnung ist Pethidin. Wir injizierten nach der von KIRCHNER angegebenen für die Prämedikation zweckmässigen Dosierung: 1mg/kg Körpergewicht i.m. Die Analgesie tritt nach intramuskulärer Injektion dieser mittleren therapeutischen Dosis nach ungefähr 20 Minuten ein (ROSENTHAL) . Die Erhöhung der Schmerzschwelle erreicht ihr Maximum nach einer Stunde. Die Wirkung hält 3-4 Stunden an (DIETRICH).

Die Leber kann mit Sicherheit als Abbauorgan des Dolantins angenommen werden (WAY, SWANSON und GIMBLE), 40-50% des Medikaments werden konjugiert durch die Niere ausgeschieden.

Atropin (Ampullen mit 1 ml/0,0005 g).

Atropin sulfuricum (MBK) injizierten wir in der Dosierung von 0,01 mg/kg Körpergewicht (KIRCHNER). Nach subcutaner Injektion tritt die Wirkung nach ungefähr 20 Minuten ein, nach einer Stunde ist das Alkaloid aus dem Blut fast vollständig verschwunden, bleibt aber am Wirkungsort lange gebunden. Der Abbau erfolgt in der Leber (KUSCHINSKY).

Vomex A (Ampullen mit 65 mg).

Vomex A (Endopharm) ist das 8-Chlortheophyllinat des Dimethyl-amino-aethyl-benzhydrylaethers. Um bei allen Patienten einen möglichst gleichen und sicheren Wirkungseintritt zu erzielen, verzichteten wir auf die bei der Prämedikation allgemein übliche Anwendung der Vomex A-Suppositorien und injizierten 65 mg intravenös. Das Wirkungsmaximum tritt bei dieser Applikationsart sofort mit seiner Latenzzeit bis zu 2 Minuten ein. Der Abbau des Vomex A erfolgt fast ausschließlich in der Leber.

Atosil (Ampullen zu 2 ml mit 50 mg).

Atosil ist ein N-(2'-Dimethylamino-propyl)-phenothiazin (Promethiazin). Wir injizierten allen unseren Patienten 50 mg intraglutaal. Das Wirkungsoptimum tritt im allgemeinen nach einer Stunde ein. Den Abbau von Atosil steuert die Leber.

MEGAPHEN (Ampullen zu 5 ml mit 25 mg).

Megaphen ist wie das Atosil ein Phenothiazinderivat: N-(3'-Dimethylamino-propyl)-3-chlorphenothiazin, die chemische Kurzbezeichnung ist Chlorpromazin. Wir injizierten unseren Versuchspersonen 50 mg Megaphen tief intraglutaal. Das Maximum der Wirkung wird nach einer Stunde erreicht. Megaphen wird durch die Leber abgebaut, 10% des Medikaments werden als Sulfoxyd mit dem Harn ausgeschieden.

Luminal (Luminal Na-Ampullen zu 220 mg/in 1 ml aqua dest.) Luminal (Bayer) ist Phenyläthylbarbitursäure. Wir benutzten Trockenampullen mit Luminal-Na und injizierten unseren Patienten 220 mg intraglutaal. Die Wirkung des Medikaments tritt ungefähr 1-2 Stunden nach der Injektion ein. Luminal wird auch in der Leber entgiftet.

4. Patientenauswahl.

Die insgesamt 72 Probanden für unsere Untersuchungen waren zwischen 16 und 72 Jahren alt. Um eine möglichst saubere Venenpunktion zu erreichen, behandelten wir fast ausschließlich männliche Versuchspersonen, bei denen jede Blutentnahme an einer anderen Vene vorgenommen werden konnte. Damit wurde eine Ausschwemmung von Gewebsthrombokinasen vermieden, die unsere Ergebnisse beeinflussen hätte. Außerdem wählten wir für unsere Untersuchungen nur solche Patienten aus, bei denen kein Leber- oder Gerinnungsschaden vorlag, bei denen eine Operation mindestens 6 Tage zurücklag und die mindestens 4 Tage lang keine Infusionen oder Medikamente bekommen hatten.

5. Blutentnahmen.

Die Blutentnahmen erfolgten immer morgens zwischen 7 und 12 Uhr, um evtl. Gerinnungseinflüsse durch fettreiche Mahlzeiten zu vermeiden (HAMPERL, KEINING-BRAUN-FALCO). Zur Plasmagewinnung zogen wir 4,5 ml Blut in eine Spritze zu 0,5 ml-Na-citrat auf, zur Serumgewinnung ließen wir ca. 3 ml Blut in ein Röhrchen abtropfen. Die erste Venenpunktion fand unmittelbar vor der Injektion des Medikaments, die weiteren Punktionen genau 30, 60, 120, 180 oder 240 Minuten nach Injektion statt. Alle Plasma- und Serumproben ließen wir sofort nach dem Zentrifugieren und Abpipettieren gefrieren und arbeiteten sie nach 3 Tagen auf.

6. Methodik der in-vitro-Versuche.

Für die in-vitro-Versuche setzten wir von den 6 Medikamenten Lösungen mit fallenden Konzentrationen an. Die höchste Konzentration der einzelnen Lösungen stellt die in unserer Klinik angewandte therapeutische Dosis bezogen auf 5 l Blut dar, die Verdünnungen enthielten 90, 80, 70, 60, 50 und 25 % dieser Höchstkonzentration. Alle Medikamente wurden in sterilem aqua bidest. verdünnt, so daß 0,1 ml der Lösungen pro 5 ml Blut jeweils einer Injektionsdosis bezogen auf 5 l Blut entsprechen. 6 gesunde Versuchspersonen spendeten je 250 ml Blut, so daß wir die Einflüsse der Medikamentenlösungen immer an derselben Blutprobe messen konnten.

Sofort nach der Blutentnahme vermischten wir 0,1 ml der Medikamentenlösung mit 5 ml Blut und zentrifugierten die Probe. Die weitere Aufarbeitung erfolgte entsprechend dem in vivo gewonnenen Material.

7. Zur statistischen Auswertung faßten wir die Patientengruppen gleicher Behandlung zusammen. Wir setzten den Ausgangswert in allen Messungen mit 100 an, alle weiteren Meßwerte nach Medikamentzusatz nach bestimmten Zeitabschnitten stellen Prozent des Ausgangswertes dar. Werte über 100 % zeigen eine Aktivitätsminderung, Werte unter 100 % eine Aktivitätserhöhung der jeweiligen Gerinnungsfaktoren. Die weitere statistische Auswertung erfolgte nach den üblichen Regeln der Streuungs- und Signifikanzberechnung (GEBELEIN -HEITE) .

$$\bar{x} = \frac{\sum(x)}{n}$$

$$\sigma = \pm \sqrt{\frac{\sum(x - \bar{x})^2}{n - 1}}$$

$$Q = \frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}{\sqrt{\frac{\sigma_1^2}{n_2} + \frac{\sigma_2^2}{n_1}}}$$

n = Anzahl der Patienten

x = Meßwert

$\bar{x}$ = Mittelwert der Einzelmeßwerte

σ = Streuung des Kollektivs um den Mittelwert

Q = Quotient zur Prüfung der Signifikanz, der an der Prüfgröße Z gemessen wird.

$$Z = \frac{100}{n_1 + n_2}$$

Signifikanz : Q > Z

Als signifikant sind nur solche Werte bezeichnet, bei denen Q > Z ist, d.h. daß die gefundene Änderung mit 99,99 % Sicherheit nicht nur zufällig ist.

B. Ergebnisse

DOLANTIN

Bei 12 Patienten wurde Blut aus einer Cubitalvene zur Messung der RZ, TZ, TPZ und des PTB-Tests entnommen. Anschließend wurde sofort 1 mg/kg Körpergewicht Dolantin i.m. injiziert. Die weiteren Blutentnahmen erfolgten bei allen Patienten 60 und 120 Minuten nach Injektion, und bei 6 Patienten zusätzlich 30 bzw. 180 Minuten nach Injektion. Auf diese Weise konnte man den Einfluß des Medikaments über einen größeren Zeitraum beobachten, ohne die Probanden durch zu häufige Blutentnahmen zu belasten. Bei der Aufarbeitung der Blutproben erhielten wir folgende Ergebnisse:

Recalcifizierungszeit

Die RZ hatte sich nach 30 Minuten um 5,1% verlängert und war von 100 auf $\Delta = 105,1\%$ abgefallen. Bis jetzt kann noch kein wesentlicher Einfluß des Medikaments festgestellt werden. Nach 60 Minuten erreicht die Verminderung der Gerinnungstendenz ihr Minimum von $\Delta = 115,9\%$. Die nächste Messung nach 120 Minuten zeigt wieder ein Zunehmen der Gerinnungsneigung auf $\Delta = 105,1\%$, ein Wert, der dem nach 30 Minuten entsprach. 180 Minuten nach Injektion hatte das Medikament seinen Einfluß auf das Gerinnungssystem verloren, der Mittelwert $\Delta = 100,09$ entsprach wieder dem Ausgangswert.

Um ermeszen zu können, wie groß der Einfluß von Dolantin auf die RZ ist, wurde eine Streuungs- und Signifikanzberechnung durchgeführt. Der O-Wert, den wir bei allen Patienten mit 100 angesetzt hatten, wird in der Auswertung nicht berücksichtigt. Nach 30 Minuten war der Mittelwert bei $n = 6$ auf $\Delta = 105,1$ angestiegen. Die Streuung vom Kollektiv zeigt jedoch $\sigma = \pm 6,73$, sodaß die minimale Gerinnungsveränderung noch im Normbereich liegt. Nach 60 Minuten betrug bei $n = 6$ der Wert für $\Delta = 115,99$, die Streuung $\sigma = \pm 4,55$. Dies spricht für einen signifikanten Einfluß des Dolantins nach 60 Minuten. $Q = 4,02/Z = 3,55$. Auch der erneute Anstieg der Gerinnungsaktivität nach 120 Minuten bei $n = 12$ auf $\Delta = 105,1$ mit einer Streuung von $\sigma = \pm 3,82$ ist,

verglichen mit dem 60 Minuten-Wert, hochsignifikant, $Q = 6,35/Z = 3,42$. Der Endwert nach 180 Minuten bei $n = 6$ entspricht wieder dem 0-Wert, $\alpha = 100,09$, $\sigma = \pm 2,46$.

Eine signifikante Änderung gegenüber dem 120 Minuten-Wert kann man nicht erwarten. Vergleicht man aber den Wert der höchsten Aktivitätsminderung im Gerinnungssystem nach 60 Minuten mit dem Endwert nach 180 Minuten, sieht man, daß die Signifikanz mit $Q = 7,98/Z = 3,55$ die Grenze der biologischen Streuung weit übertrifft. Also ist auch der Ausgangswert zu dem nach 60 Minuten signifikant.

Thrombinzeit.

In zeitlich gleicher Reihenfolge und bei den gleichen Patienten wurde die Messung der Thrombinzeit durchgeführt. 30 Minuten nach Injektion von Dolantin stieg die Thrombinzeit von 100 auf 107,58 % an, nach 60 Minuten hatte sie ihre größte Verlängerung mit 111,33 % erreicht, nach 120 Minuten kehrte sie wieder zu ihrem Ausgangswert mit 100,8 % zurück.

Der Wert der letzten Messung mit 95,47 % nach 180 Minuten muß man als positive Nachschwankung deuten. Aus Rücksicht auf die Patienten wurde aber auf eine weitere Blutentnahme verzichtet.

Auch eine Änderung der TZ, d.h. eine Zunahme oder Abnahme des Blutgehaltes an Antithrombinen wird durch Dolantin hervorgerufen. Der Anstieg der TZ nach 30 Minuten bei $n = 6$ auf $\alpha = 107,58$, $\sigma = + 4,88$ zeigt keine signifikante Änderung gegenüber dem 60 Minuten-Wert bei $n = 12$ auf $\alpha = 111,33$ mit der Streuung $\sigma = \pm 5,76$ ($Q = 2,76/Z = 3,55$). Die einzige Signifikanz besteht zwischen den Ergebnissen nach 60 und 120 Minuten, $n = 12$, $\alpha = 100,8$, die Streuung vom Kollektiv ist $\sigma = \pm 5,8$, $Q = 4,3/Z = 3,42$.

Thromboplastinzeit.

Die größten Verlängerungen fanden wir nach Dolantin-Injektion in der Thromboplastinzeit. Nach 30 Minuten lag bei $n = 6$ die Aktivitätsabnahme noch im Streubereich des 0-Wertes, $\alpha = 106,1$, $\sigma = \pm 5,75$. Nach 60 Minuten erreichte die verminderte Gerinnungstendenz ihr Maximum. Bei 12 Patienten betrug der Mittelwert nur noch 120,3 %, die Streuung des Kollektivs vom Mittelwert $\sigma = \pm 7,3$. Der Quotient zur Prüfung der

Signifikanz zwischen den Messungen nach 30 Minuten und 60 Minuten übersteigt den Zufallsbereich :

$Q = 4,75/Z = 3,55$. 120 Minuten nach Injektion nähert sich der Wert für die Thromboplastinzeit fast dem o-Wert :
 $n = 12, \alpha = 104,5, \sigma = \pm 7,25$. Die Änderung ist, verglichen mit dem Mittelwert nach 60 Minuten wiederum signifikant:
 $Q = 5,89/Z = 3,42$. Den Endwert $\alpha = 98,5$ können wir bei $\sigma = \pm 1,82$ als geringe positive Nachschwankung ansehen.
 Den größten Signifikanzquotienten finden wir zwischen dem tiefsten Meßwert nach 60 Minuten und dem Endwert :
 $Q = 7,88/Z = 3,55$.

Die Einzelmeßwerte sind der Kurve " Thromboplastinzeit Dolantin" zu entnehmen, die statistische Auswertung zeigt die Tabelle "Thromboplastinzeit Dolantin ".

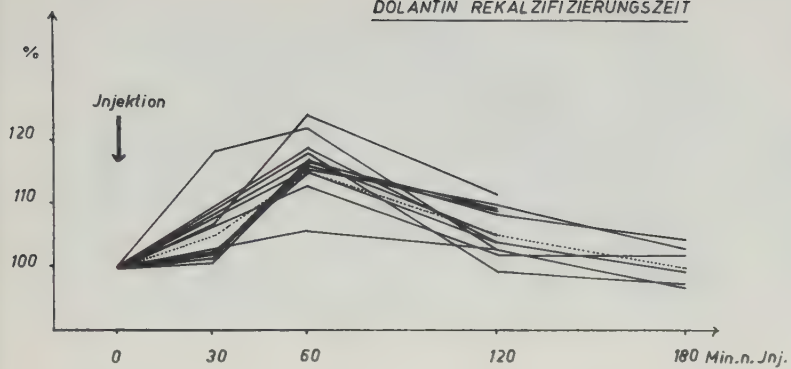
Plasma- Thrombokinase- Bildungstest

Die Aktivität der Plasma- Thrombokinase nimmt genau wie die RZ und Thromboplastinzeit ab. Nach 30 Minuten beträgt der Mittelwert $\alpha = 104,8$, die Streuung $\sigma = \pm 4,03$ bei 6 Probanden. Nach 60 Minuten hat sich die Bildung der Plasmathrombokinase um 11,7 % auf $\alpha = 111,7$ vermindert, $\sigma = \pm 6,38$, $n = 12$. Der Unterschied zwischen beiden Werten ist nicht signifikant:
 $Q = 2,44 / Z = 3,55$.Die Plasma- Thrombokinasebildung hat nach 120 Minuten ihr Minimum erreicht, $\alpha = 118,3 \sigma = \pm 8,22$ bei 12 Patienten. Die Änderung zwischen diesem Wert und dem Meßergebnis nach 60 Minuten ist wiederum nicht signifikant: $Q = 2,20/Z = 3,42$. Dagegen müssen wir die Änderung zwischen den Werten nach 30 Minuten und 120 Minuten als signifikant ansehen : $Q = 3,81/Z = 3,55$. Nach 180 Minuten hat die Plasma-Thrombokinase-Bildung wieder ihre normale Aktivität erlangt , $\alpha = 100,2 \sigma = \pm 3,64$ bei $n = 6$. Die erhöhte Plasma-Thrombokinase-Bildung in der letzten Stunde ist kein Zufallsbefund : $Q = 5,15/Z = 3,55$.

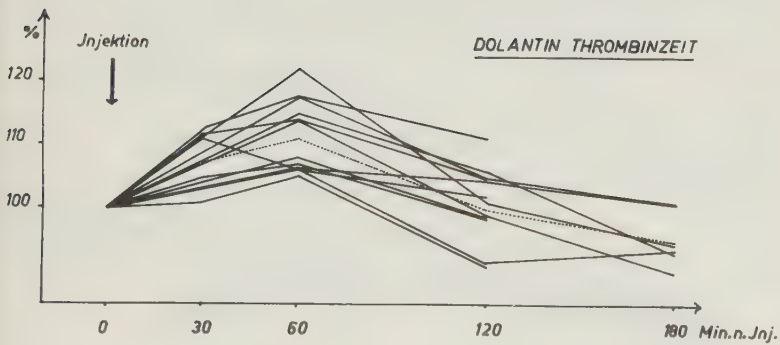
Einzelmeßwerte siehe Kurvendarstellung " Dolantin Faktor VIII + IX", Streuungs- und Signifikanzrechnung siehe Tabelle .

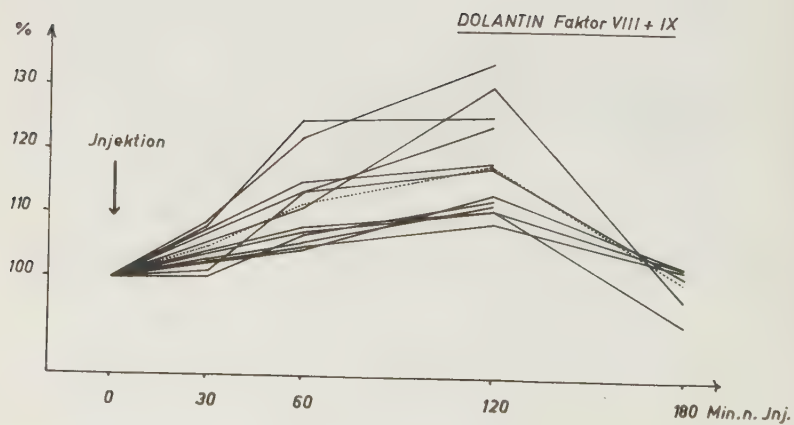
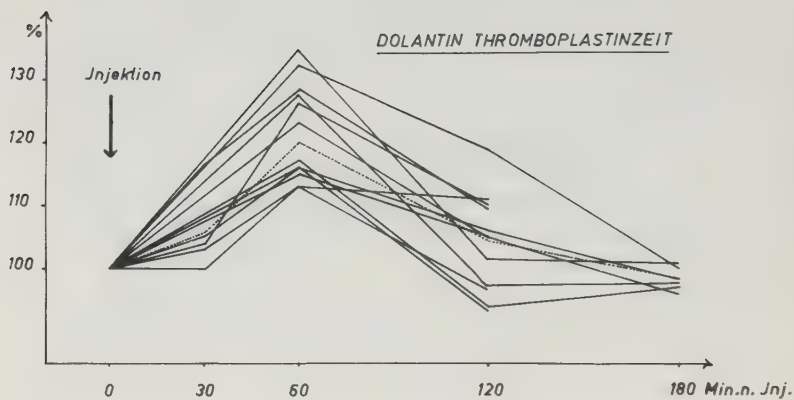
ZUSAMMENFASSEND können wir über den Einfluß des Polantins auf das Gerinnungssystem feststellen; In der Recalcifizierungszeit, Thrombinzeit, Thromboplastinzeit und in der Plasma-Thrombokinasenbildung konnten wir eine Verlängerung feststellen. In den ersten 3 Messungen lag die größte Aktivitätsabnahme nach 60 Minuten, nur die Thrombokinasenbildung hatte ihr Minimum erst nach 120 Minuten erreicht. In allen 4 Gerinnungsuntersuchungen stellten wir signifikante Änderungen fest. Die größten Effekte manifestieren sich in der RZ (Gesamtgerinnung) und in der Thromboplastinzeit, die geringsten in der Thrombinzeit. Obwohl wir in der statistischen Auswertung eine Signifikanz errechnen konnten, dürfen wir die Einflüsse des Polantins auf das Gerinnungssystem nicht überbewerten, da eine einmalige Injektion nach 3 Stunden nicht mehr gerinnungshemmend ist.

DOLANTIN REKALZIFIZIERUNGSZEIT

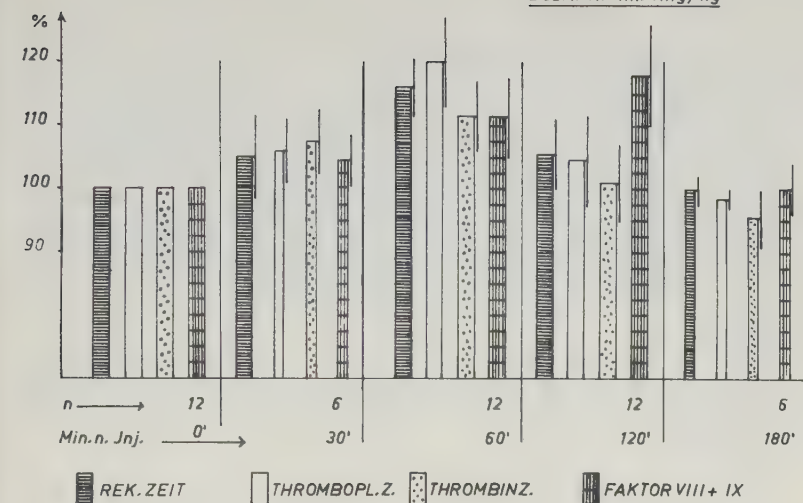


DOLANTIN THROMBINZEIT





DOLANTIN im. 1mg/kg



RZ Dolantin

0 Min.p.Inj.	n = 12	$\Delta = 100$	$\sigma = \pm 6,73$
30 " " "	n = 6	$\Delta = 105,1$	$\sigma = \pm 4,55, Q = 4,02/Z = 3,55$
60 " " "	n = 12	$\Delta = 115,9$	$\sigma = \pm 3,82 Q = 6,35/Z = 3,42$
120 " " "	n = 12	$\Delta = 105,1$	$\sigma = \pm 2,46$
180 " " "	n = 6	$\Delta = 100,09$	$Q (60-180) = 7,98/Z = 3,55$

THROMBINZEIT

0 Min.	n = 12	$\Delta = 100$	$\sigma = \pm 4,88$	$Q = 2,76/Z = 3,55$
30 "	n = 6	$\Delta = 107,58$	$\sigma = \pm 5,75$	$Q = 4,3/Z = 3,42$
60 "	n = 12	$\Delta = 111,33$	$\sigma = \pm 5,8$	$Q = 2,02/Z = 3,55$
120 "	n = 12	$\Delta = 100,8$	$\sigma = \pm 4,5$	
180 "	n = 6	$\Delta = 95,47$		

Thromboplastinzeit

0 Min.	n = 12	$\Delta = 100$	$\sigma = \pm 5,75$	$Q = 4,75/Z = 3,55$
30 "	n = 6	$\Delta = 106,1$	$\sigma = \pm 7,3$	$Q = 5,89/Z = 3,42$
60 "	n = 12	$\Delta = 120,3$	$\sigma = \pm 7,25$	$Q = 2,1 / Z = 3,55$
120 "	n = 12	$\Delta = 104,8$	$\sigma = \pm 1,82$	$Q (60-180) = 7,88 / Z = 3,55$
180 "	n = 6	$\Delta = 98,5$		

Plasma-Thrombokinas-Bildungstest

0 Min.	n = 12	$\Delta = 100$	$\sigma = \pm 4,03$	$Q = 2,44/Z = 3,55$
30 "	n = 6	$\Delta = 104,8$	$\sigma = \pm 6,38$	$Q = 2,20/Z = 3,42$
60 "	n = 12	$\Delta = 111,7$	$\sigma = \pm 8,22$	$Q = 5,15/Z = 3,55$
120 "	n = 12	$\Delta = 118,3$	$\sigma = \pm 3,64$	$Q (30-180) = 3,81 / Z = 3,55$
180 "	n = 6	$\Delta = 100,2$		

Die Veränderungen des Gerinnungssystems unter dem Einfluß von Atropin untersuchten wir nach demselben Schema, das bei "Dolantin" ausführlich beschrieben wurde. Wir beschränken uns deshalb jetzt und bei den folgenden Pharmaka auf eine kurze Zusammenfassung unserer Ergebnisse. Die statistische Auswertung stellen wir tabellarisch dar, die Einzelmeßwerte sind der zugehörigen Kurvendarstellung zu entnehmen.

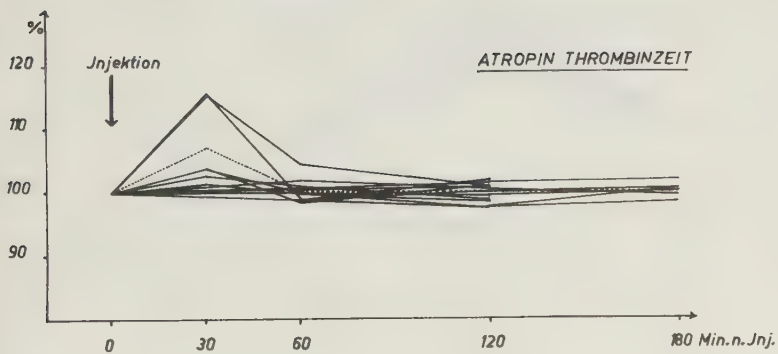
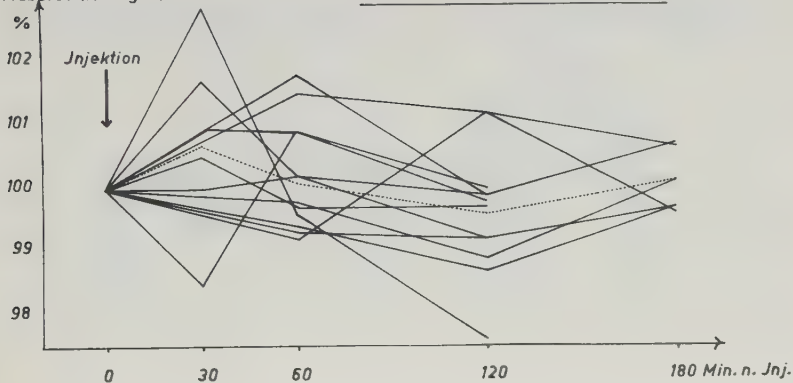
ATROPIN

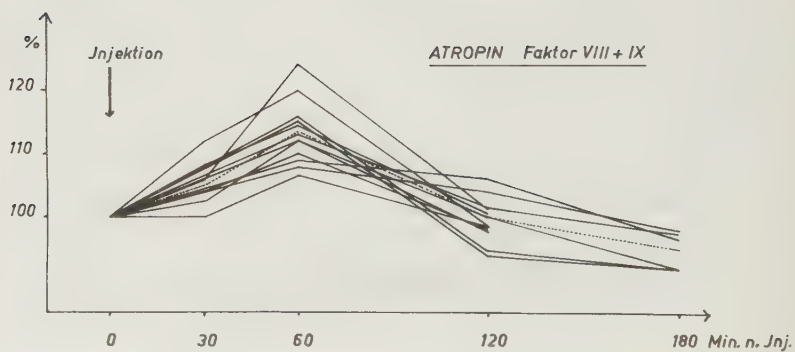
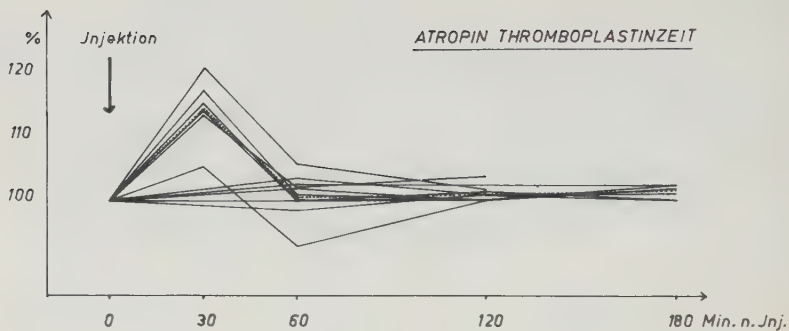
Unter dem Einfluß von Atropin sulf. sc. 0,01 mg/ kg Körpergewicht konnten wir in der Reoalcoifizierungszeit keine Änderung feststellen. Die Mittelwerte schwankten nur minimal um den Ausgangswert.

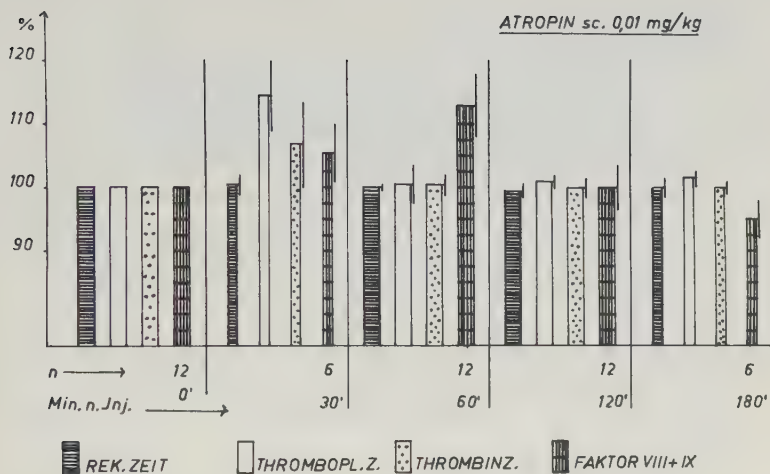
Eine verminderte Tendenz zur Gerinnung sahen wir in der Thrombinzeit, der Thromboplastinzeit und der Plasma-Thrombokinasen-Bildung 30 Minuten nach der Injektion. Hier zeigt die Thromboplastinzeit die größte Verlängerung von 100 auf $\bar{d} = 114,6$, diese Änderung ist signifikant: $Q = 6,46 / Z = 3,55$. Nach 60 Minuten erreichen die Thrombinzeit und die Thromboplastinzeit wieder ihren Normwert, nur die Plasmathrombokinasen-Bildung hat sich weiter vermindert auf $\bar{d} = 113,2$, der Quotient zur Prüfung der Signifikanz ist $Q = 7,45 / Z = 3,42$. Nach 120 Minuten können wir keinen Einfluß des Atropins mehr erfassen. Die geringe positive Nachschwankung in der Plasmathrombokinasen-Bildung nach 180 Minuten müssen wir als Gegenregulationsmechanismus deuten. Obwohl wir in der Thromboplastinzeit und in der Bildung der Plasmathrombokinasen bei der statistischen Auswertung eine signifikante Verlängerung errechnen konnten, sind die Einflüsse von Atropin auf das Gerinnungssystem wohl von untergeordneter Bedeutung, da das Alkaloid im Körper sehr schnell seine Wirksamkeit verliert.

Maßstab 1:10 vergrößert!

ATROPIN RECALCIFIZIERUNGSZEIT







Recalcifizierungszeit:

0 Min.	n = 12	$\bar{x}$ = 100	
30 "	n = 6	$\bar{x}$ = 100,7	$\sigma = \pm 1,47$
60 "	n = 12	$\bar{x}$ = 100,1	$\sigma = \pm 0,86$
120 "	n = 12	$\bar{x}$ = 99,6	$\sigma = \pm 1,01$
180 "	n = 6	$\bar{x}$ = 100,0	$\sigma = \pm 1,53$

Thrombinzeit :

0 Min.	n = 12	$\bar{x}$ = 100	
30 "	n = 6	$\bar{x}$ = 107,2	$\sigma = \pm 6,40$
60 "	n = 12	$\bar{x}$ = 100,4	$\sigma = \pm 1,57$
120 "	n = 12	$\bar{x}$ = 99,9	$\sigma = \pm 1,78$
180 "	n = 6	$\bar{x}$ = 100,2	$\sigma = \pm 0,29$

$Q = 3,46/Z = 3,55$
 $Q (30-180) = 2,53/Z = 3,83$

Thromboplastinzeit

0 Min.	n = 12	$\bar{x}$ = 100	
30 "	n = 6	$\bar{x}$ = 114,6	$\sigma = \pm 5,65$
60 "	n = 12	$\bar{x}$ = 100,9	$\sigma = \pm 3,45$
120 "	n = 12	$\bar{x}$ = 101,1	$\sigma = \pm 1,29$
180 "	n = 6	$\bar{x}$ = 101,6	$\sigma = \pm 1,17$

$Q = 6,46/Z = 3,55$

Plasmathrombokinasenbildung (Faktor VIII/IX)

0 Min.	n = 12	$\bar{x}$ = 100	
30 "	n = 6	$\bar{x}$ = 105,7	$\sigma = \pm 4,78$
60 "	n = 12	$\bar{x}$ = 113,2	$\sigma = \pm 5,27$
120 "	n = 12	$\bar{x}$ = 100,2	$\sigma = \pm 3,40$
180 "	n = 6	$\bar{x}$ = 94,8	$\sigma = \pm 2,92$

$Q = 2,94/Z = 3,55$
 $Q = 7,45/Z = 3,42$

VOMEX A

Bei unseren Gerinnungsuntersuchungen nach Injektion von 65 mg Vomex A intravenös faßten wir wiederum eine Gruppe von 12 Patienten zusammen. Die Blutproben entnahmen wir stündlich bis zu 240 Minuten nach der Injektion.

In der Thromboplastinzeit stellten wir eine Gerinnungsverlängerung von 100 auf 124 % als Tiefstwert nach 2 Stunden fest, gegenüber dem Endwert nach 240 Minuten mit 106,2 % eine signifikante Aktivitätsabnahme: $Q = 5,55/Z = 3,50$.

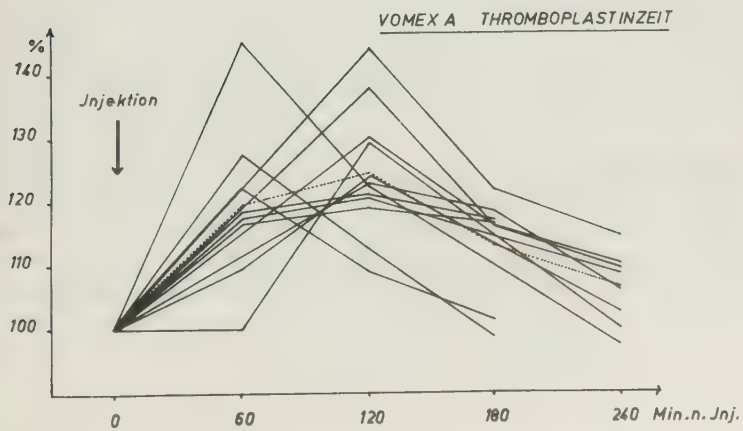
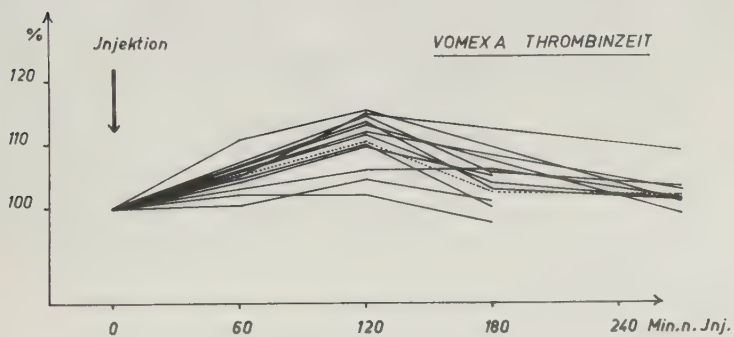
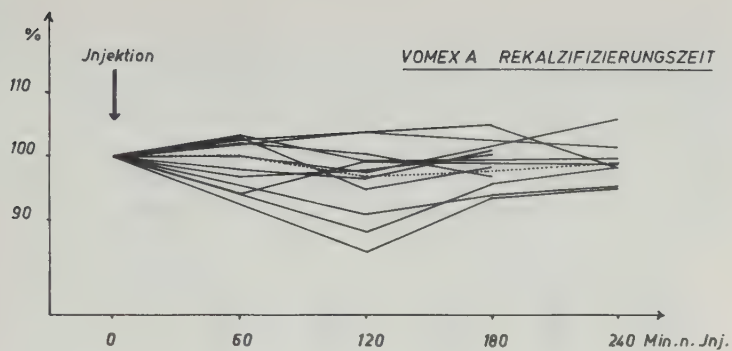
Auch in der Thrombinzeit manifestiert sich das Minimum der Gerinnungsaktivität 120 Minuten nach der Injektion mit einer Verlängerung auf 110,75 %. Verglichen mit unseren Meßergebnissen nach 180 und 240 Minuten ist diese Verlängerung signifikant :

$$Q (120-180) = 4,42/Z = 3,50 ; \quad Q (120-240) = 4,78/Z = 3,50$$

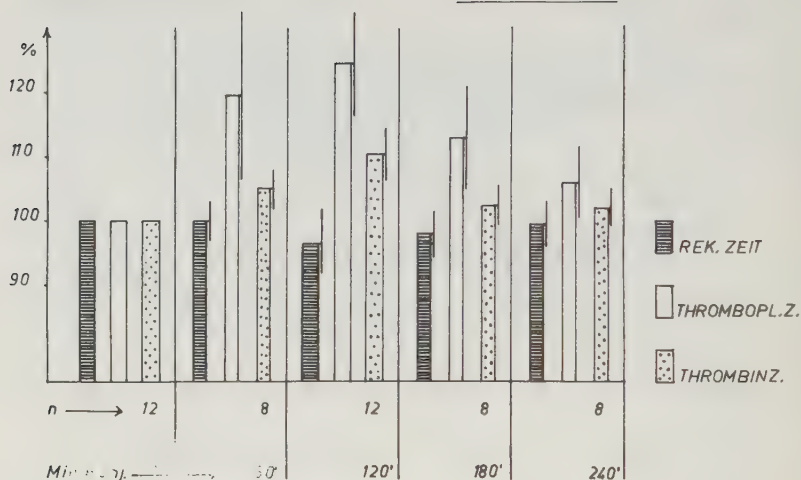
In der Recalcifizierungszeit liegen alle Meßwerte noch im Streubereich.

ZUSAMMENFASSEND können wir über den Einfluß des Vomex A auf das Gerinnungssystem feststellen, daß dieses Medikament zwar eine gewisse gerinnungshemmende Wirkung zeigt, die sich aber nicht einheitlich bei allen unseren Versuchspersonen nachweisen ließ, da die Streuung der Einzelmeßwerte um den Mittelwert fast immer ziemlich hoch liegt .

Tabelle zur statistischen Auswertung : Vomex A " .



VOMEXA iv. 65mg



Reagolifizierungszeit

0 Min.	n = 12	$\bar{x} = 100$	$\sigma = +$
60 "	n = 8	$\bar{x} = 100,06$	$\sigma = + 3,35$
120 "	n = 12	$\bar{x} = 96,8$	$\sigma = + 5,81$
180 "	n = 8	$\bar{x} = 98,45$	$\sigma = + 3,79$
240 "	n = 8	$\bar{x} = 99,56$	$\sigma = + 3,59$

Thrombinzeit

0 Min.	n = 12	$\bar{x} = 100$	$\sigma = +$
60 "	n = 8	$\bar{x} = 105,13$	$\sigma = + 3,08$
120 "	n = 12	$\bar{x} = 110,75$	$\sigma = + 4,35$
180 "	n = 8	$\bar{x} = 102,9$	$\sigma = + 3,08$
240 "	n = 8	$\bar{x} = 102,4$	$\sigma = + 3,0$

$Q = 4,42 / Z = 3,50$

$$Q (120-240) = 4,78 / Z = 3,5$$

Thromboplastinzeit

0 Min.	n = 12	$\bar{x} = 100$	$\sigma = +$
60 "	n = 8	$\bar{x} = 119,7$	$\sigma = + 13,15$
120 "	n = 12	$\bar{x} = 124,5$	$\sigma = + 8,04$
180 "	n = 8	$\bar{x} = 113,3$	$\sigma = + 8,30$
240 "	n = 8	$\bar{x} = 106,2$	$\sigma = + 5,78$

$$Q (180-240) = 5,55 / Z = 3,5$$

Atosil

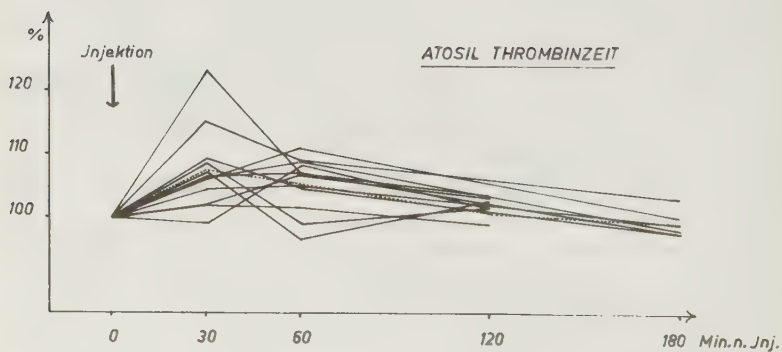
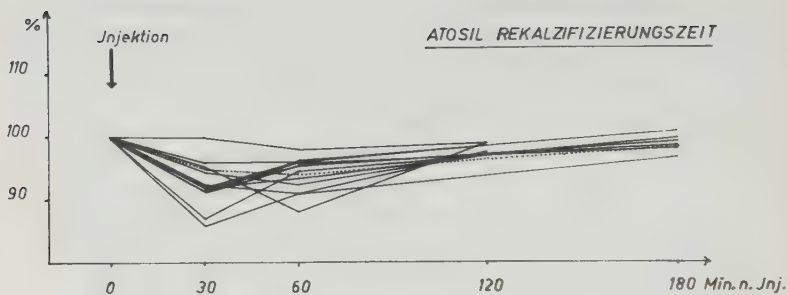
Atosil 50 mg intragluteal ist das einzige Medikament aus unserer Untersuchungsreihe, durch dessen Einfluß eine erhöhte Gerinnungsaktivität hervorgerufen wird. Schon nach 30 Minuten stellten wir in der Recalcifizierungszeit, in der Thromboplastinzeit und in der Plasmathrombokinasenbildung ein Maximum der Verkürzung fest. Nach 180 Minuten war der Ausgangswert wieder erreicht. Die RZ verkürzt sich um 7,5 % nach 30 Minuten, der Wert ist verglichen mit dem Endwert statistisch signifikant: $Q=3,82/Z = 3,55$. In der Thromboplastinzeit zeigte sich die größte Aktivität 30 Minuten nach der Injektion von Atosil mit 15,7 % gegenüber dem Ausgangswert 100. Nach 60 Minuten verlängerte sich die Thromboplastinzeit wieder um 5,4 % auf 89,6 %, nach 120 Minuten erreicht sie (fast) wieder den Ausgangswert und zeigte auch nach 180 Minuten keine weitere Änderung mehr. Die Verkürzungen in der Thromboplastinzeit sind statistisch signifikant:

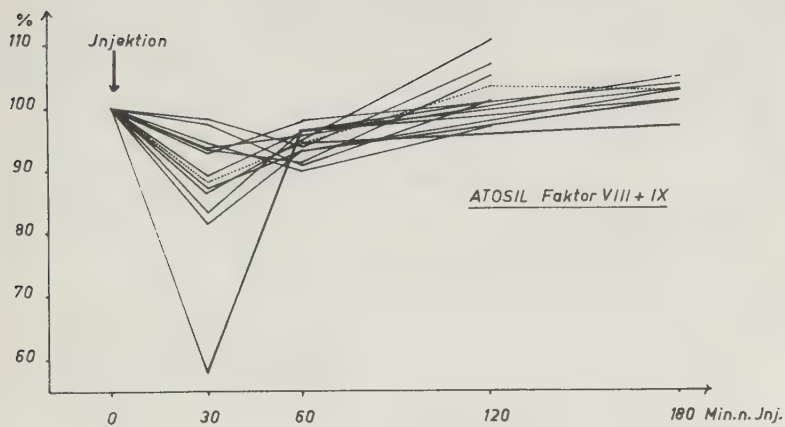
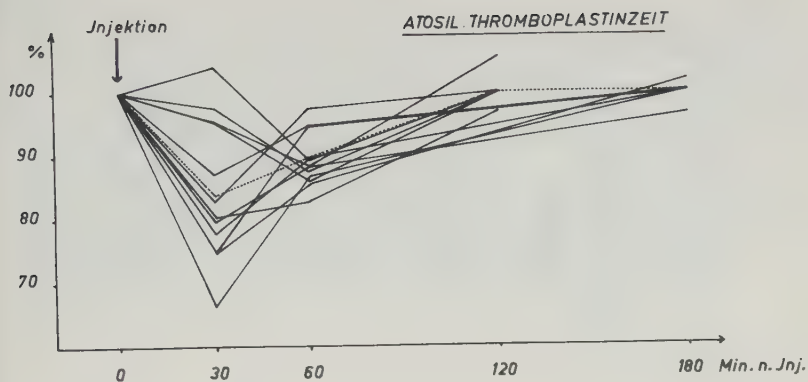
$$Q(60-120) = 5,51/Z = 3,55; \quad Q(30-180) = 10,68/Z = 3,55; \quad Q(60-180) = 5,65/Z = 3,55$$

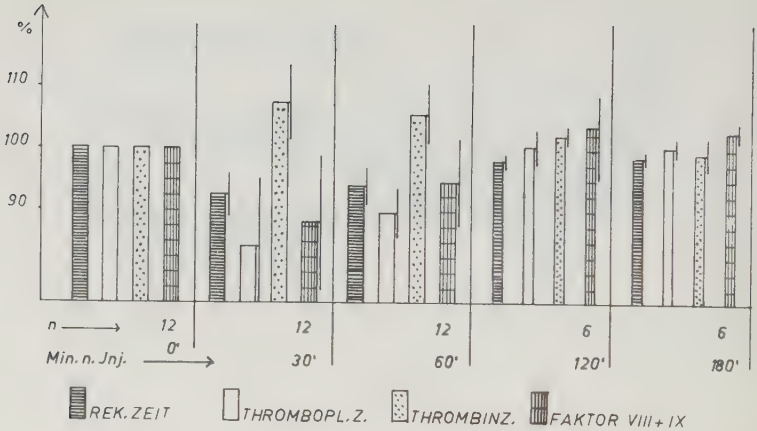
Atosil regt die Plasmathrombokinasenbildung in gleichem Masse zu erhöhter Aktivität an, deren Maximum sich 30 Minuten nach Injektion mit 11,7 % vom Ausgangswert manifestiert. Nach 60 Minuten nähert sich die Plasmathrombokinasenbildung wieder dem Wert 100, doch finden wir nach 120 Minuten eine leichte negative Nachschwankung, die sich nach 180 Minuten langsam dem Normwert angleicht. Durch unsere Forderung $Q > Z$ konnten wir in der statistischen Berechnung zwischen dem Wert der größten Verkürzung und dem Endwert keine Signifikanz errechnen: $Q = 3,32/Z = 3,55$. Doch dürfte dieser Wert hochgenug liegen, um die Grenze des Zufallsbefundes zu überschreiten.

Zum Schluß betrachten wir die Thrombinzeit. Hier stellen wir zum Unterschied zu allen Gerinnungsuntersuchungen nach Atosil-Injektion eine Gerinnungsverlängerung fest, die aber auch nach 30 Minuten ihren höchsten Wert erreicht und bis zur letzten Messung nach 180 Minuten wieder bis zum Normwert abgefallen ist. Dieser Wert nach 30 Minuten mit 107,4 % liegt verglichen mit dem Endwert an der Grenze der Signifikanz: $Q=3,13/Z = 3,55$.

Wir sehen, daß Atosil unter den von uns untersuchten Medikamenten als Einziges eine statistisch signifikante Verkürzung im Gerinnungssystem bewirkt. Selbst das nachfolgend beschriebene Megaphen, ebenfalls ein Phenothiazin-Derivat wie Atosil, zeigt eine entgegengesetzte Wirkung auf das Gerinnungssystem-eine Verlängerung. Die Einzelmeßwerte sind in der Kurvendarstellung "Atosil" einzusehen, die statistische Auswertung bringt die Tabelle:







Recalcifizierungszeit

0 Min.	n = 12	$\bar{x} = 100$	
30 "	n = 12	$\bar{x} = 92,5$	$\sigma = \pm 3,74$
60 "	n = 12	$\bar{x} = 94,0$	$\sigma = \pm 2,83$
120 "	n = 6	$\bar{x} = 97,8$	$\sigma = \pm 0,89$
180 "	n = 6	$\bar{x} = 98,5$	$\sigma = \pm 1,30$

$$Q(30-180) = 3,82 / Z = 3,55$$

Thrombinzeit

0 Min.	n = 12	$\bar{x} = 100$	
30 "	n = 12	$\bar{x} = 107,39$	$\sigma = \pm 6,25$
60 "	n = 12	$\bar{x} = 105,03$	$\sigma = \pm 4,43$
120 "	n = 6	$\bar{x} = 101,7$	$\sigma = \pm 1,63$
180 "	n = 6	$\bar{x} = 99,05$	$\sigma = \pm 2,69$

$$Q(30-180) = 3,13 / Z = 3,55$$

Thromboplastinzeit

0 Min.	n = 12	$\bar{x} = 100$	
30 "	n = 12	$\bar{x} = 84,2$	$\sigma = \pm 11,36$
60 "	n = 12	$\bar{x} = 89,6$	$\sigma = \pm 4,28$
120 "	n = 6	$\bar{x} = 99,7$	$\sigma = \pm 2,90$
180 "	n = 6	$\bar{x} = 99,8$	$\sigma = \pm 1,67$

$$Q = 5,51 / Z = 3,55$$

$$Q(30-180) = 10,68 / Z = 3,55$$

$$Q(60-180) = 5,65 / Z = 3,55$$

Plasmothrombokinasetest

0 Min.	n = 12	$\bar{x} = 100$	
30 Min.	n = 12	$\bar{x} = 88,3$	$\sigma = \pm 11,10$
60 Min.	n = 12	$\bar{x} = 94,6$	$\sigma = \pm 7,35$
120 Min.	n = 6	$\bar{x} = 103,9$	$\sigma = \pm 5,17$
180 Min.	n = 6	$\bar{x} = 102,9$	$\sigma = \pm 1,66$

$$Q(30-180) = 3,32 / Z = 3,55$$

Megaphen.

Megaphen, das zweite Phenothiazin-Derivat der Versuchsreihe wurde tief intragluteal injiziert. Jeder der 12 Patienten erhielt 50 mg nach der ersten Venenpunktion. Megaphen bewirkt eine Gerinnungsverlängerung in der Gesamtgerinnung (RZ), der Thromboplastinzeit und im Plasmathrombokinasetest, die schon 30 Minuten nach Injektion als statistisch signifikant anzusehen ist.

Die RZ verlängert sich nach 30 Minuten von 100 auf $\bar{x} = 105,72 / \sigma = \pm 2,69$. Nach 60 Minuten ist das Maximum der Gerinnungsverzögerung erreicht, $\bar{x} = 112,39 / \sigma = \pm 2,41$. Nach 120 Minuten nähert sich die RZ wieder ihrem Ausgangswert, $\bar{x} = 100,05 / \sigma = \pm 1,84$. Die verlängerten Zeiten der Rekalifizierung sind alle als statistisch signifikant anzusehen :

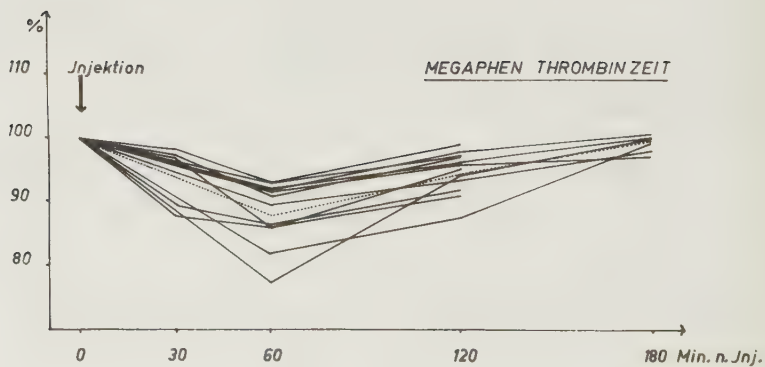
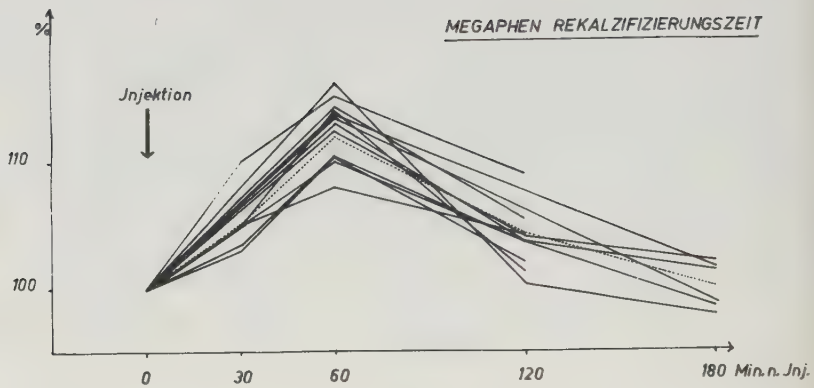
$Q(30-180) = 4,3 / Z = 3,82$; $Q(60-180) = 11,0 / Z = 3,55$; $Q(120-180) = 3,77 / Z = 3,82$

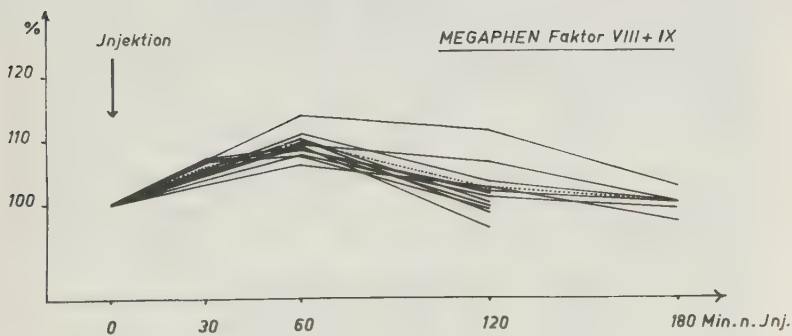
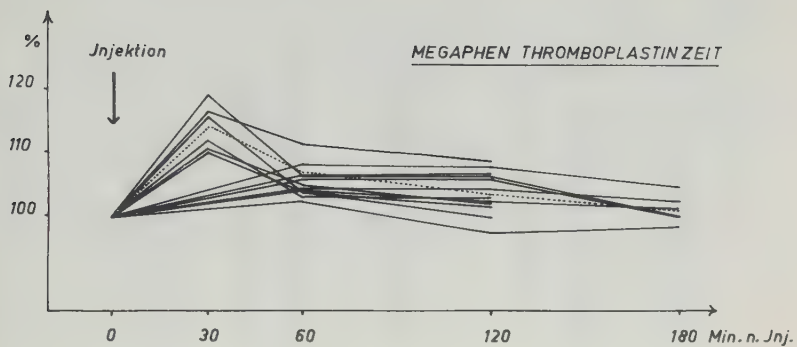
In der Thromboplastinzeit findet man die größte Gerinnungsverlängerung schon nach 30 Minuten, $\bar{x} = 114,4 / \sigma = \pm 3,41$, der Signifikanzquotient liegt sehr hoch : $Q = 8,0 / Z = 3,82$. Nach 60 Minuten nähert sich der Wert schon wieder dem Ausgangswert 100. Der Mittelwert der 12 Einzelwerte beträgt $\bar{x} = 106,6 / \sigma = \pm 2,62$. Auch diese Verlängerung ist noch statistisch signifikant : Verglichen mit dem Endwert nach 180 Minuten ($\bar{x} = 101,3 / \sigma = \pm 2,13$) beträgt der Quotient zur Prüfung der Signifikanz $Q = 4,28 / Z = 3,55$.

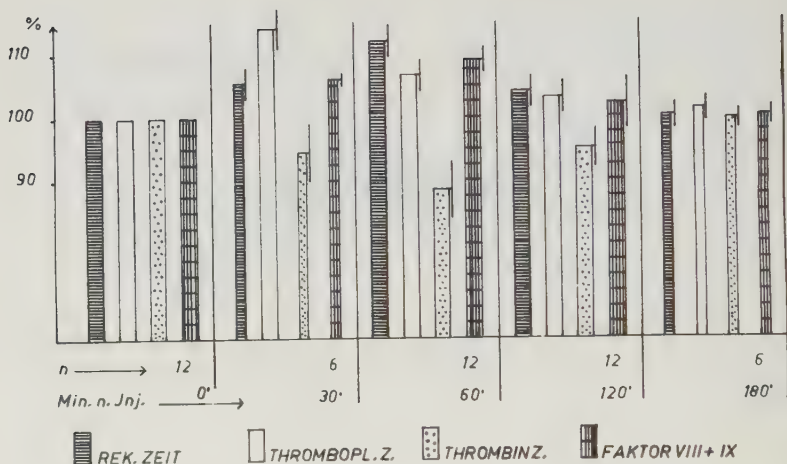
Auch die Aktivität der Plasmathrombokinasbildung ist nach Megapheninjektion vermindert. Nach 30 Minuten nimmt sie um 6,4 % ab ($\bar{x} = 106,4 / \sigma = \pm 0,9$), die Messung nach 60 Minuten zeigt uns das Minimum der Plasmathrombokinasbildung : $\bar{x} = 109,3$. Nach 120 Minuten erreicht die Plasmathrombokinasbildung fast wieder ihren Ausgangswert, nach 180 Minuten ist kein Einfluß des Medikaments mehr erfaßbar. Die Aktivitätsminderungen der Plasmathrombokinasbildung nach 30 und 60 Minuten sind statistisch signifikant :

$Q(30-180) = 8,1 / Z = 3,82$; $Q(60-180) = 9,25 / Z = 3,55$

Allein die Thrombinzeit wird durch eine Megapheninjektion nicht verlängert. Ihre Verkürzung zeigt eine Abnahme der Antithrombine im Plasma an. Nach 30 Minuten verkürzt sich die Thrombinzeit um 6 % vom Ausgangswert ($\bar{x} = 94,7$), nach 60 Minuten ist das Maximum der Verkürzung meßbar = 88,48. 180 Minuten nach Injektion ist auch in der Thrombinzeit der Normwert fast wieder erreicht. Das Maximum der Verkürzung nach 60 Minuten ist signifikant.





Reaalloifizierungszeit:

0 Min.	n = 12	$\bar{x} = 100$		
30 "	n = 6	$\bar{x} = 105,72$	$\sigma = +$	2,69
60 "	n = 12	$\bar{x} = 112,39$	$\sigma = +$	2,41
120 "	n = 12	$\bar{x} = 104,32$	$\sigma = +$	2,45
180 "	n = 6	$\bar{x} = 100,05$	$\sigma = +$	1,84

$$Q(30-180) = 4,3 / Z = 3,82$$

$$Q(60-180) = 11,0 / Z = 3,55$$

$$Q(120-180) = 3,77 / Z = 3,82$$

Thromboplastinzeit:

0 Min.	n = 12	$\bar{x} = 100$		
30 "	n = 6	$\bar{x} = 114,4$	$\sigma = +$	3,41
60 "	n = 12	$\bar{x} = 106,6$	$\sigma = +$	2,62
120 "	n = 12	$\bar{x} = 103,4$	$\sigma = +$	2,90
180 "	n = 6	$\bar{x} = 101,3$	$\sigma = +$	2,13

$$Q(30-180) = 8,0 / Z = 3,82$$

$$Q(60-180) = 4,28 / Z = 3,55$$

Thrombinzeit:

0 Min.	n = 12	$\bar{x} = 100$		
30 "	n = 6	$\bar{x} = 94,71$	$\sigma = +$	4,65
60 "	n = 12	$\bar{x} = 88,48$	$\sigma = +$	4,83
120 "	n = 12	$\bar{x} = 94,81$	$\sigma = +$	3,24
180 "	n = 6	$\bar{x} = 99,33$	$\sigma = +$	1,72

$$Q(60-180) = 5,35 / Z = 3,55$$

$$Q(120-180) = 3,21 / Z = 3,55$$

F.VIII/IX.

0 Min.	n = 12	$\bar{x} = 100$		
30 "	n = 6	$\bar{x} = 106,4$	$\sigma = +$	0,9
60 "	n = 12	$\bar{x} = 109,3$	$\sigma = +$	2,16
120 "	n = 12	$\bar{x} = 102,2$	$\sigma = +$	4,05
180 "	n = 6	$\bar{x} = 100,1$	$\sigma = +$	1,76

$$Q(30-180) = 8,1 / Z = 3,82$$

$$Q(60-180) = 9,25 / Z = 3,55$$

6. Luminal.

Als Vertreter der zur Prämedikation gebräuchlichen Barbitursäure-Derivate wurde als letztes Medikament LUMINAL untersucht. Alle 12 Patienten dieser Versuchsreihe erhielten 0,22 g Luminal- Na als intramuskuläre Injektion nach der ersten Blutentnahme.

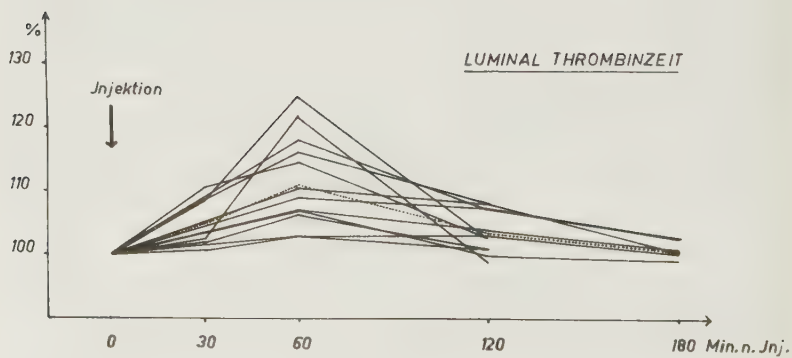
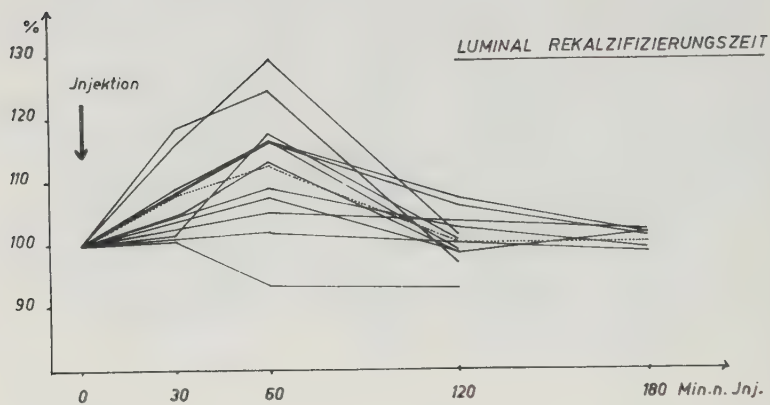
Luminal ruft in der Gesamtgerinnung (RZ) nach 60 Minuten eine Gerinnungsverlängerung von 12,75 % gegenüber dem Ausgangswert hervor; 120 Minuten nach Injektion läßt sich allerdings schon kein Einfluß des Medikaments in der RZ mehr feststellen. Die Streuung der Einzelmeßwerte um die Mittelwerte sind in den entscheidenden Phasen nach 30 und 60 Minuten aber so groß, daß sich eine statistische Signifikanz bei dieser Gerinnungsuntersuchung nicht errechnen ließ. Dennoch kann man einen Trend zur Gerinnungsverlängerung aus den Messungen ersehen.

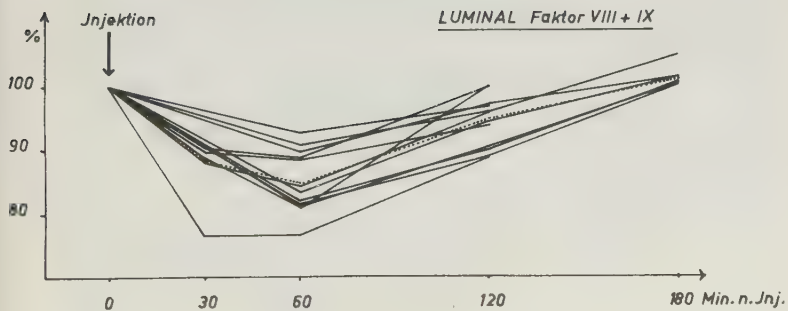
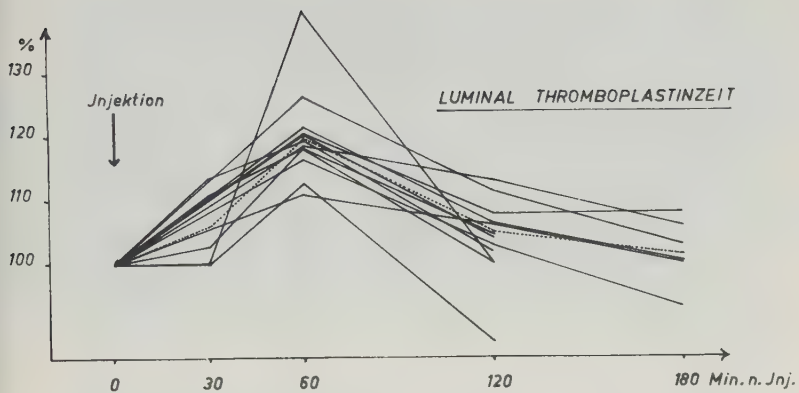
Die Untersuchungen der Thrombinzeit nach Luminal-Injektion zeigen ähnliche Ergebnisse wie die RZ. Auch hier konnte man das Maximum der Gerinnungsverlängerung nach 60 Minuten feststellen ($\Delta = 111,86$). Nach 120 Minuten erreicht die Thrombinzeit fast wieder ihren Ausgangswert. Der Meßwert 60 Minuten nach Injektion ist verglichen mit dem Endwert nach 180 Minuten statistisch signifikant. Gerinnungsverlängerungen bis zu 20 % gegenüber dem Ausgangswert ließen sich nur in der Thromboplastinzeit erfassen. 60 Minuten nach Injektion verlängerte sich die Thromboplastinzeit auf $\Delta = 120,3$ und stieg dann rückläufig wieder an, um nach 180 Minuten ihren Ausgangswert wieder zu erreichen. Die Verlängerung der Thromboplastinzeit ist statistisch signifikant. Nur die Messungen der Plasmathrombokinasenbildung nach Luminal-Injektion zeigen Verkürzungen an, die eine vermehrte Bildung der aktiven Plasmathrombokinasen voraussetzt. Wiederum ist der Einfluß des Medikaments nach 60 Minuten am deutlichsten zu erfassen ($\Delta = 85,3$); 180 Minuten nach Injektion hat Luminal seine Wirkung auf die Plasmathrombokinasen verloren. Die statistische Auswertung brachte hohe Signifikanzquotienten, die außerhalb der physiologischen Streubreite liegen.

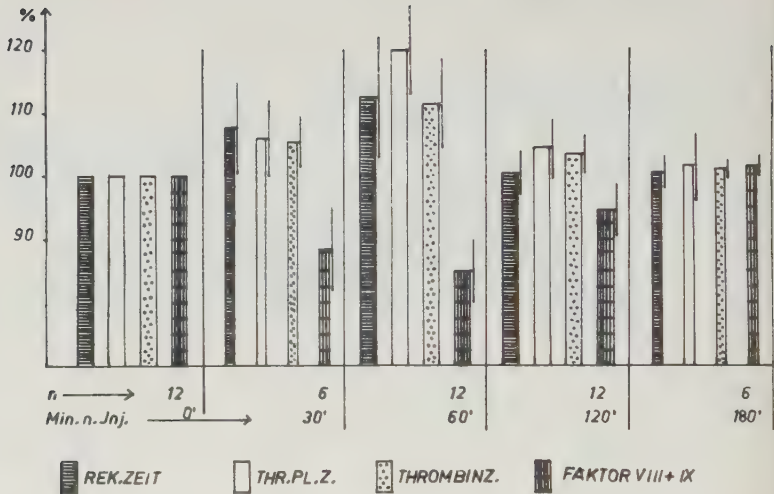
Eine einmalige Luminalinjektion hat nach 60 Minuten den größten Einfluß auf das Gerinnungssystem. In der Gesamtgerinnung (RZ) der Thrombinzeit und in der Thromboplastinzeit konnte man Verlängerungen messen, nur im Plasmathrombokinasenbildungstest zeigte sich eine Verkürzung. Die Veränderung im Gerinnungssystem, die durch Luminal induziert wird, ist statistisch signifikant.

Einzelwerte siehe Kurvendarstellung.

Die statistische Auswertung bringt folgende tabellarische Übersicht:





Rekalzifizierungszeit :

0 Min.	n = 12	$\alpha = 100$		
30 "	n = 6	$\alpha = 108,3$	$\sigma = \pm 7,52$	
60 "	n = 12	$\alpha = 112,75$	$\sigma = \pm 9,86$	
120 "	n = 12	$\alpha = 100,76$	$\sigma = \pm 3,93$	
180 "	n = 6	$\alpha = 100,69$	$\sigma = \pm 2,53$	

$$Q(30-180) = 2,34/Z = 3,82 \quad Q(60-180) = 2,94/Z = 3,55$$

Thrombinzeit:

0 Min.	n = 12	$\alpha = 100$		
30 "	n = 6	$\alpha = 105,68$	$\sigma = \pm 4,20$	
60 "	n = 12	$\alpha = 111,86$	$\sigma = \pm 7,28$	
120 "	n = 12	$\alpha = 103,78$	$\sigma = \pm 3,24$	
180 "	n = 6	$\alpha = 101,16$	$\sigma = \pm 1,59$	

$$Q(60-180) = 3,57/Z = 3,55$$

Thromboplastinzeit :

0 Min.	n = 12	$\alpha = 100$		
30 "	n = 6	$\alpha = 106,3$	$\sigma = \pm 6,08$	
60 "	n = 12	$\alpha = 120,3$	$\sigma = \pm 7,35$	
120 "	n = 12	$\alpha = 104,9$	$\sigma = \pm 4,80$	
180 "	n = 6	$\alpha = 101,9$	$\sigma = \pm 5,35$	

$$Q = 4,05/Z = 3,55$$

$$Q = 6,10/Z = 3,42$$

$$Q(60-180) = 5,45/Z = 3,55$$

Plasmathrombokinasenbildung :

0 Min.	n = 12	$\alpha = 100$		
30 "	n = 6	$\alpha = 88,7$	$\sigma = \pm 6,54$	
60 "	n = 12	$\alpha = 85,3$	$\sigma = \pm 4,95$	
120 "	n = 12	$\alpha = 94,6$	$\sigma = \pm 4,01$	
180 "	n = 6	$\alpha = 101,5$	$\sigma = \pm 1,68$	

$$Q = 4,06/Z = 3,55$$

$$Q(30-120) = 5,04/Z = 3,55 \quad Q(30-180) = 4,62/Z = 3,82 \quad Q(60-180) = 4,06/Z = 3,55$$

B. Ergebnisse der in-vitro-Versuche .

Für die Gerinnungsuntersuchungen an Spenderblut wurden von den Medikamenten DOLANTIN, ATROPIN-sulf., VOMEX A, ATOSIL, MEGAPHEN und LUMINAL Lösungen mit fallenden Konzentrationen angesetzt. Die höchste Konzentration stellt die den Patienten injizierte Dosis des Medikaments dar, die weiteren Verdünnungen entsprachen jeweils 90,80,70,60,50 und 25 % der Maximalkonzentration. Eine Probe ohne Zusatz diente als Leerwert. Von allen Lösungen wurde 0,1 ml mit 5 ml Citratblut versetzt. Die weitere Aufarbeitung erfolgte analog den vom Patienten gewonnenen Blutproben. Es wurden die Recalcifizierungszeit, die Thrombinzeit und die Thromboplastinzeit gemessen.

1. DOLANTIN

Die Höchstkonzentration, die den Proben zugesetzt wurde, enthielt 20 γ Dolantin /ml Blut. In der RZ, TZ und TP-Z konnten Veränderungen gemessen werden, die alle konzentrationsabhängig waren. In der RZ trat bei 60 % der Maximalkonzentration (= 12 γ /ml) eine Verlängerung von 100 auf 105% auf, die stetig zunahm und bei der höchsten Medikamentkonzentration ihren tiefsten Wert mit 123% erreichte. Auch die TZ verlängerte sich erstmals bei 60% der Höchstkonzentration (= 12 γ /ml) von 100 auf 102%, zeigte dann aber bis zu 90% der Höchstkonzentration (= 18 γ /ml) keinen nennenswerten Anstieg, um dann bei voller Dosis sprunghaft bis auf 109% abzufallen. Die TP-Zeit verkürzte sich erstmals bei 80% der Maximalkonzentration (= 18 γ /ml) von 100 auf 97 %, änderte sich bei Zusatz von 90 % der Maximalkonzentration nicht und erreichte ihre größte Verkürzung bei 20 γ Dolantin/ml mit 88,5 %. Die Mittelwerte der Ergebnisse sind in der Kurvendarstellung "Dolantin in vitro" einzusehen.

2. ATROPIN

Die Höchstkonzentration, die den Blutproben zugesetzt wurde, enthielt 0,2 γ Atropin/ml. In der RZ, TZ und TP-Zeit konnte schon bei 25 % der Maximalkonzentration (= 0,05 γ /ml) eine beginnende Verlängerung der Gerinnungszeiten gemessen werden,

die mit steigender Atropin-Konzentration zunahm bis zu 80% der Höchstkonzentration (= 0,18 γ /ml), bei weiterer Konzentrationserhöhung aber steil abfiel im Sinne einer raschen Zunahme der Gerinnungsaktivität. In der RZ bewirkten 25 % der Maximalkonzentration schon eine Verlängerung von 100 auf 105%, die stetig zunahm; bei 80 % der Höchstkonzentration des Medikamentenzusatzes war die größte Verlängerung mit 135,6% erreicht, 90 % der höchsten Atropinkonzentration bewirkten nur noch eine Verlängerung von 100 auf 122 %, die volle Medikamentendosis nur noch eine Verlängerung von 100 auf 105%. Die TZ verhält sich ähnlich, doch ist hierbei die Verlängerung nicht so stark. Sie steigt bei 80 % der Maximalkonzentration (= 0,16 γ /ml) von 100 auf 106 % und fällt bei höherer Medikamentendosis auf den Leerwert ab. Die TP-Zeit hat bei 80 % des vollen Atropinzusatzes ihre größte Gerinnungsverzögerung mit 128 % und fällt bei weiterer Atropinzugabe auf den Leerwert ab. Meßwerte siehe Kurvendarstellung "Atropin in-bitro".

3. VOMEX A

Die Höchstdosis Vomex A, die den Blutproben zugesetzt wurde, betrug 13 γ /ml. In der RZ konnte eine Verminderung der Gerinnungsaktivität gemessen werden, die bei dem größten Zusatz von Vomex A von 100 auf 109,5 % abgenommen hatte. Die TZ verlängerte sich ebenfalls mit steigender Vomex A-Konzentration bis auf 111%. Den stärksten Einfluß nahm das Vomex A auf die TP-Zeit. Eine Verzögerung der Gerinnung trat erstmals bei 50% der Höchstkonzentration (= 6,5 γ Vomex/ml) auf, der größte Effekt wurde bei der vollen Dosis Vomex erreicht, wo die TP-Zeit von 100 bis auf 128% abgenommen hatte. Meßwerte siehe Kurvendarstellung "Vomex A-in-vitro".

4. ATOSIL.

Die Höchstkonzentration, die den Blutproben zugesetzt wurde, enthielt 10 γ Atosil/ml Blut. In der RZ und in der TP-Zeit bewirkte Atosil eine Verkürzung, in der TZ eine Verlängerung, die jeweils mit steigender Medikamentendosis zunahm. Die RZ verkürzte sich bei Zusatz von 25 % der Maximalkonzentration (= 2,5 γ /ml) von 100 auf 98,6 %; die Verkürzung

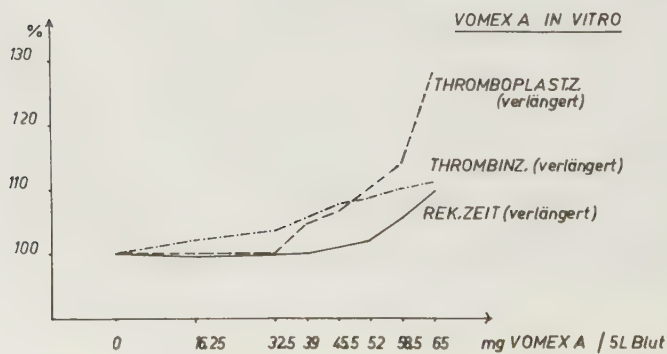
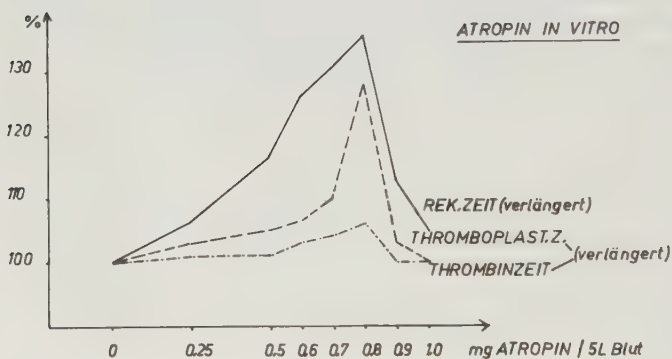
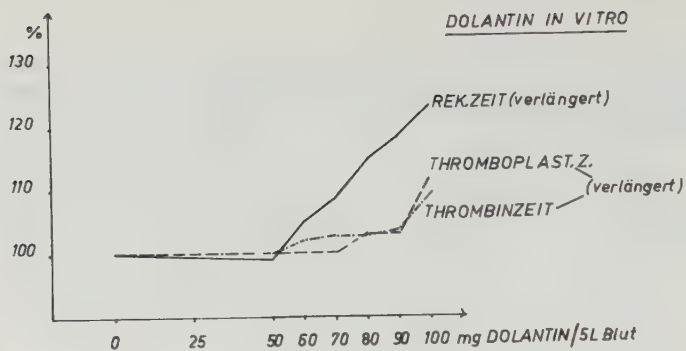
nahm mit steigender Atosil-Konzentration zu und erreichte ihren höchsten Wert bei voller Atosildosis mit 88,1 %.- Die TZ zeigte eine beginnende Verlängerung bei 60 % der Höchstkonzentration von 100 auf 101,7 %, die verzögerte Gerinnungsneigung erreichte ihren tiefsten Wert bei maximaler Atosil-Konzentration mit 105,8 %.- Die TP-Zeit verkürzte sich bei 25 % der höchsten Atosilk-Konzentration (=2,5 γ /ml) von 100 auf 95,5%, die Verkürzung nimmt stetig zu und die maximale Medikamentkonzentration von 10 γ /ml verursacht die maximale Steigerung der Thromboplastinzeit auf 83,3 %
Meßwerte siehe Kurvendarstellung "Atosil -in vitro".

5. MEGAPHEN

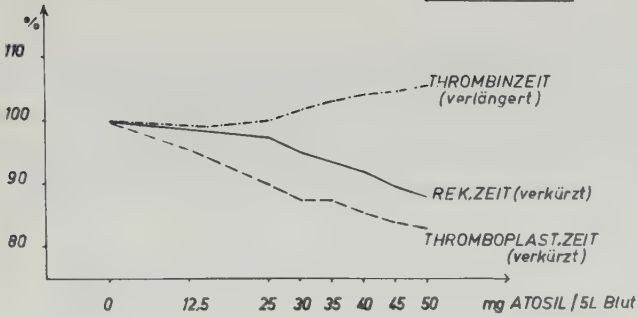
Als Höchstkonzentration wurden den Blutproben 10 γ Megaphen/ml zugesetzt. In der RZ, TZ und TP-Zeit verursachte Megaphen eine Verlängerung, die mit steigender Medikamentkonzentration stetig zunahm. Die RZ hatte sich bis zum Zusatz der Maximaldosis von Megaphen allmählich von 100 auf 110 % verlängert.- Die TZ zeigte eine verzögerte Gerinnungsreaktion von 50 % der Höchstkonzentration an, die bei Zusatz der höchsten Megaphendosis von 100 auf 112,5 % abgefallen war.- Auch in der TP-Zeit konnte ein Wirkungseintritt erst bei 50% der Maximaldosis beobachtet werden. Die TP-Zeit zeigte eine ständig abnehmende Gerinnungstendenz, die bei Maximalzusatz Megaphen von 100 bis auf 114,7 % gefallen war.
Meßwerte siehe Kurvendarstellung "Megaphen - in-vitro".

6. LUMINAL

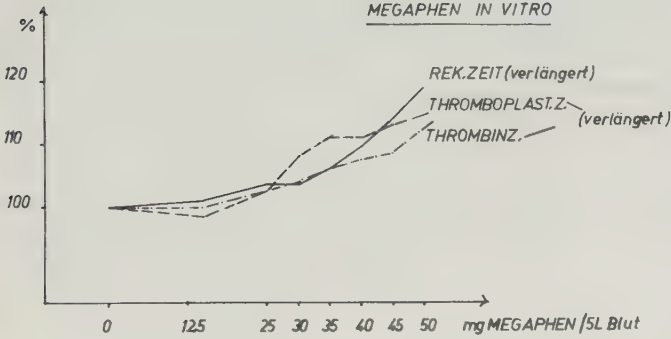
44 γ Luminal/ml wurde als größte Dosis den Blutproben zugesetzt. Die RZ wurde unter dem Einfluß des Luminals stark verlängert. Die Verlängerung erwies sich auch hier als dosisabhängig und erreichte ihren größten Wert mit einem Abfall von 100 auf 126 % bei Zusatz der Maximaldosis.- In der TZ konnte ebenfalls eine stetig zunehmende Verzögerung des Gerinnungseintritts gemessen werden. Bei der höchsten Luminalzugabe war der Meßwert von 100 auf 112 % gesunken.- Die TP-Zeit zeigte unter dem Einfluß von Luminal keinerlei Änderung.
Meßwerte siehe Kurvendarstellung "Luminal-in-Vitro".



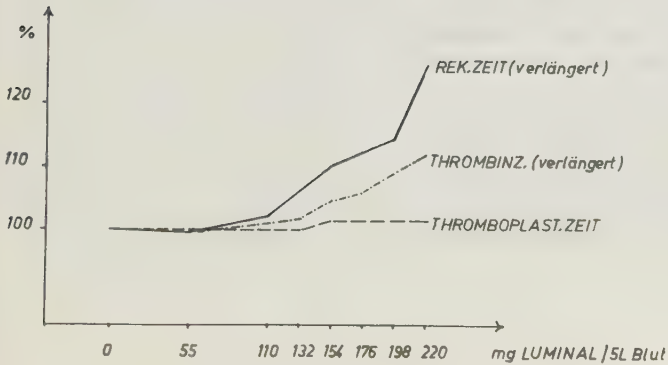
ATOSIL IN VITRO



MEGAPHEN IN VITRO



LUMINAL IN VITRO



C. Diskussion.

Wie die Ergebnisse darstellen, rufen alle untersuchten Medikamente mehr oder weniger signifikante Änderungen im Gerinnungssystem hervor. Doch ehe diese Effekte den Medikamenten als pharmakologische Wirkstoffe zugeschrieben werden, müssen sämtliche Faktoren berücksichtigt werden, die unabhängig von den vorgenommenen Injektionen einen Einfluß auf die Blutgerinnung nehmen könnten.

So wollen wir zunächst alle Vorgänge betrachten die zum Meßergebnis führten, ohne vom Patienten direkt abhängig zu sein : Blutentnahmen, Aufarbeitung des Plasmas, den Meßvorgang selbst. Die Blutentnahmen erfolgten immer durch saubere Venenpunktion ohne längere Manipulationen, jede weitere Entnahme wurde aus einer bisher nicht verletzten Vene vorgenommen. Aus diesen Gründen läßt sich eine nennenswerte Beimischung von Gewebsthrombokinase, die die Gerinnung beschleunigen würde, ausschließen. Die Aufarbeitung des Plasmas wurde bei allen Proben auf die gleiche Art vorgenommen. Sofort nach Entnahme wurde das Blut zentrifugiert und das Plasma eingefroren. Die einzelnen Messungen wurden dann jeweils nach 3 Tagen vorgenommen. Auch hierbei findet sich kein Anhalt für eine Beeinflussung der Ergebnisse. Vielleicht könnte eine weitere Ursache für die beschriebenen Veränderungen im Meßvorgang selbst liegen. Da aber jeder einzelne Meßwert dreimal bestimmt und alle Messungen nach der gleichen Häkchenmethode durchgeführt wurden, kann eine Verfälschung der Ergebnisse auch von dieser Seite her abgelehnt werden. So muß man die Ursache für die Änderungen im Gerinnungssystem des Patienten selbst suchen. Diese könnte entweder in der Vorbehandlung oder in der Erkrankung des Patienten begründet sein. Eine Vorbehandlung durch Infusionen oder Medikamentgaben lag bei allen Probanden mindestens 4 Tage zurück, denn MACHT zeigte, daß Antibiotica, und RIEDEL bewies, daß Infusionen mit verschiedenen Plasmaexpandern Gerinnungsveränderungen bewirken, Patienten, die Bluttransfusionen erhalten hatten, wurden von den Untersuchungen ausgeschlossen, da auch Bluttransfusionen das Gerinnungssystem aus dem Gleichgewicht bringen (WILLRUTH). Außerdem

wurden Patienten mit Leberschädigungen und Erkrankungen des Magen-Darmtraktes für die Messungen nicht herangezogen. Alle diese Punkte zeigen, daß sämtliche vermeidbaren Faktoren, die die Ergebnisse beeinflussen könnten, von Anfang an Berücksichtigung fanden. Deshalb soll der Grund für die Veränderungen nun im Gerinnungspotential des Patienten gesucht werden.

Die wichtigsten Faktoren, die im Sinne einer Aktivierung oder Hemmung auf die Blutcoagulation Einfluß nehmen, sind Leber, Kreislauf und neurovegetatives System.

Es ist bekannt, daß die Leber als Ort der Synthese für fast alle Gerinnungsfaktoren angesehen werden muß; so läßt sich ein Leberparenchymschaden durch eine verzögerte Gerinnungstendenz diagnostizieren, der sog. Koller-Test fußt auf dieser Erkenntnis. Da nun auch die Prämedikationsmedikamente größtenteils in der Leber entgiftet werden und dadurch die normale Leberfunktion beeinträchtigt werden kann, darf man annehmen, daß die Synthese der Gerinnungsfaktoren in der Leber durch diese Pharmaka gestört werden und auf diese Art eine Veränderung im Gerinnungssystem eintreten kann. Einen Beweis hierfür liefern FLOCH und LEIBOWITZ und H. KEUP, die nach längerer Verabreichung von z.B. Megaphen schwere Leberschädigungen fanden. Dennoch muß man diese Erklärungsmöglichkeit - eine Schädigung der Leber und der Gerinnungsfaktoren in der Leber durch eine nur einmalige Injektion eines Prämedikationsmedikamentes - ablehnen. Man denke an die heute überall angewandte Antikoagulantientherapie mit Dicumarolderivaten. Diese Substanzen blockieren als Vitamin-K-Antagonisten direkt die Synthese der einzelnen Gerinnungsfaktoren, wobei diese Blockierung aber erst nach einer Anlaufzeit von 24-36 Stunden meßbar wird. Hieraus ist abzulesen, daß noch genügend wirksame Faktoren im strömenden Blut und in den Depots vorhanden sind, sodaß erst nach längerer Zeit ein Mangel auftritt. Während Dicumarolpräparate und Konaktion mehrere Stunden bis zur Wirkung benötigen, zeigen unsere Ergebnisse bereits nach 30 Minuten deutlich meßbare Veränderungen.

An zweiter Stelle muß die Frage geklärt werden, ob sich Gerinnungsveränderungen auf Grund von Kreislaufveränderungen ergeben können. Hierzu kann die Arbeit von STAIB, OEHMIG u. Mitarb. herangezogen werden, die die Beeinflussung des Herz-Minuten-Volumens durch die Prämedikation untersuchten. Sie fanden, daß alle Substanzen zwar eine gewisse Hypotonie bewirken, aber keinen wesentlichen Einfluß auf das Minutenvolumen haben. Man kann daraus schließen, daß Blutgerinnungsveränderungen als Folge einer Kreislaufänderung durch die Prämedikation nicht auftreten; bei den Untersuchungen von STAIB und in der vorliegenden Arbeit wurden jeweils die gleichen Medikamente mit gleicher Dosierung appliziert.

Andere Autoren haben in ihren Arbeiten dargestellt, daß die Blutgerinnung einer zentral-nervösen Regulation unterliegt. So beschreibt PERLICK Gerinnungsveränderungen, die besonders durch neuro-vegetativ wirkende Pharmaka hervorgerufen werden. Die gleichen Ergebnisse erzielte auch NATCHEFF, der als Regulationszentrum für alle Gerinnungsvorgänge das Vegetativum und die Hirnrinde ansieht. Eine zentral-nervöse Wirkungskomponente haben auch alle in der vorliegenden Arbeit untersuchten Medikamente, denn der Angriffspunkt für Sedativa, Analgetica, Hypnotica und Antiemetica ist letztlich das vegetative Nervensystem, bzw. die Hirnrinde. Deshalb könnten die in dieser Arbeit gefundenen Veränderungen im Gerinnungssystem auch auf diese Weise erklärt werden. Außerdem müssen in diesem Zusammenhang noch die Arbeiten von MACHT erwähnt werden, der Gerinnungsveränderungen durch Angst und Kummer beschreibt. Wieweit aber die Ergebnisse dieser Autoren berücksichtigt werden müssen, sei dahingestellt. Denn fünfmalige Blutentnahmen erzeugen bei chirurgisch vorbehandelten Patienten kaum ein Angstgefühl mehr, und die Einflüsse der Prämedikationssubstanzen auf das Vegetativum des einzelnen Patienten hängen zu sehr von seiner jeweiligen Stimmungslage ab, die in diesen Untersuchungen nicht mitberücksichtigt werden kann. Die Beeinflussung des Gerinnungssystems durch zentral-nervöse Regulation ist nicht abzulehnen, doch soll sie bei unseren Ergebnissen nicht überbewertet werden.

Zwangsläufig wendet man sich nun dem Pharmakon selbst zu, denn alle anderen Ursachen, die Gerinnungsveränderungen bewirken, sind schon weitgehend ausgeschlossen worden. Das Medikament ist ein chemischer Wirkstoff, der mit den Gerinnungsfaktoren reagieren und auf diese Art zu Gerinnungsveränderungen führen kann. Nach modernen Erkenntnissen teilt man alle Faktoren, die zusammen die Fibrinbildung bewirken, in Aktivatoren und Inhibitoren ein. Jedem Aktivator entspricht ein Inhibitor. Normalerweise befinden sich Aktivatoren und Inhibitoren im Gleichgewicht. Wird aber nun auf dieses Aktivator-Inhibitor-System ein Einfluß ausgeübt, kann daraus entweder eine Aktivierung oder eine Inaktivierung des Aktivators oder des Inhibitors resultieren. Die Blutgerinnung ändert sich im Sinne einer beschleunigten oder verzögerten Fibrinbildung. Auf diese Weise kann nun auch ein Medikament das Gerinnungssystem stören. Aus dieser Perspektive sollen die Ergebnisse dieser Arbeit betrachtet werden.

Um die Theorie zu beweisen, daß Medikamente als chemische Wirkstoffe die Blutgerinnung direkt beeinflussen, müssen wir folgende Fragen klären :

1. In welcher Beziehung stehen die Veränderungen im Gerinnungssystem zur pharmakologischen Wirksamkeit der Medikamente ? Treten Gerinnungsveränderungen gleichzeitig mit dem Wirkungseintritt des Medikaments auf ? Fällt das Maximum der pharmakologischen Wirksamkeit des Medikaments mit der größtmöglichen Gerinnungsveränderung zeitlich zusammen ? Lassen sich zu dem Zeitpunkt, zu dem das Medikament im Körper seine Wirksamkeit verloren hat und entgiftet oder eliminiert worden ist noch Veränderungen im Gerinnungssystem feststellen ?

2. Sind die Ergebnisse, die am Patienten gefunden wurden, im Reagenzglas reproduzierbar ? Besteht eine Abhängigkeit von der Dosis ?

Es soll nun bewiesen werden, daß die Forderungen, die gestellt wurden, in dieser Arbeit erfüllt werden. Vergleicht man die Zeit, nach der die größtmögliche Gerinnungsveränderung gemessen wird mit dem pharmakologischen Wirkungs-

optimum der Medikamente, so lassen sich bei fast allen Untersuchungen große Übereinstimmungen feststellen. Das sei am Beispiel des DOLANTIN näher erläutert. Nach einer intramuskulären Injektion von 1 mg/kg Körpergewicht DOLANTIN tritt eine Wirkung nach 20-30 Minuten ein, das Maximum wird nach 60 Minuten erreicht (ROSENTHAL, DIETRICH): 3-4 Stunden nach der Injektion findet sich kein Effekt mehr. Wendet man diese Erkenntnisse nun auf die Gerinnungsuntersuchungen an, so zeigt sich dabei eine beginnende Gerinnungsverzögerung ebenfalls nach 30 Minuten, die nach 60 Minuten gleichzeitig mit dem Wirkungsoptimum auch ihr Maximum erreicht. Nach 3 Stunden läßt sich kein Einfluß auf die Gerinnung mehr nachweisen.

Auch bei Atropin ist eine zeitliche Zuordnung von Gerinnungsveränderungen zur pharmakologischen Wirksamkeit möglich. Nach Atropin-Injektion wird ein Minimum der Gerinnungstendenz nach 30 Minuten gemessen. Die folgenden Untersuchungen bis zu 3 Stunden nach Applikation liefern immer nur normale Werte. KUSCHINSKY schreibt zur pharmakologischen Wirksamkeit von Atropin, daß das Medikament nach 20-30 Minuten aus der Blutbahn verschwindet, aber noch für lange Zeit am Rezeptor gebunden bleibt. So stimmt das Ergebnis der Gerinnungsuntersuchungen also mit den pharmakologischen Eigenschaften des Atropins gut überein.

VOMEX A zeigt seinen stärksten gerinnungshemmenden Einfluß 2 Stunden nach intravenöser Applikation. Das Maximum der sedativen und antiemetischen Wirksamkeit von Vomex A wird auch klinisch in diesem Sinn aufgefaßt, da Vomex A 2 Stunden vor Operationsbeginn gegeben wird.

ATOSIL, das die Blutgerinnung im Sinne einer Koagulationsbeschleunigung beeinflusst, zeigt seine größte Wirksamkeit nach einer Stunde. Auf die gleiche Weise wird das Medikament auch in der Pharmakologie charakterisiert.

Das zweite Phenothiazin-Derivat dieser Untersuchungsreihe, das MEGAPHEN, hat wiederum pharmakologisch und gerinnungshemmend das gleiche Wirkungsmaximum 1 Stunde nach Injektion.

Als letztes Medikament wird nun noch das LUMINAL betrachtet. Die stärksten Verzögerungen im Gerinnungssystem wurden nach

2 Stunden gemessen, zu der Zeit, in der das Medikament seine größte Wirksamkeit hat.

Um die Theorie, daß Medikamente rein chemisch auf das Gerinnungssystem einwirken können, noch weiterhin zu erhärten, fehlt als letzter Beweis die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse im Reagenzglas, denn dort sind nur die Gerinnungsfaktoren eingefangen, die sich zur Zeit der Entnahme im strömenden Blut befanden. In vitro fehlen uns Leber, vegetatives Nervensystem und Hirnrinde, die im lebenden Organismus regulierend eingreifen sollen, und auch eine Regenerierung oder eine Neubildung der Faktoren ist ausgeschlossen. - So wurden nun die gleichen Untersuchungen, die am Patienten ausgeführt wurden, im Reagenzglas wiederholt. Die auf diese Art gefundenen Werte stimmten weitgehend mit den Ergebnissen in-vivo überein. Setzt man den Blutproben die zu untersuchenden Medikamente in steigenden Dosen zu und mißt die einzelnen Gerinnungsfaktorengruppen, so findet man Verlängerungen bei den Medikamenten, die in vivo Verlängerungen bewirkten, eine Verkürzung wiederum allein bei Atosil. Es liegt nun nahe, die gemessenen Effekte im Reagenzglas allein als Verdünnungseffekt abzutun. Machen wir uns dazu noch einmal die geforderten Versuchsbedingungen gegenwärtig: Den Citratblutproben von 5 ml wurden 0,1 ml der Medikamentenlösung zugesetzt, was einem Verhältnis von 1 Teil Medikamentenlösung auf 50 Teile Blut entspricht. Bei diesem Mischungsverhältnis ist eine Verdünnung genauso ausgeschlossen, wie eine Hämolyse. Um aber ganz sicher zu gehen, wurde noch eine Kontrollbestimmung vorgenommen, bei der 0,1 ml Aqua dest. ohne Medikamentenzusatz einer Citratblutprobe zugesetzt wurden. Hierbei zeigte sich, daß keinerlei Unterschied besteht in der Gerinnungszeit dieser Citratblutprobe und einer weiteren ohne jeden Zusatz. Zweitens spricht gegen einen Verdünnungseffekt, daß einige Medikamente Verlängerungen, das Atosil hingegen eine Verkürzung bewirkt. Selbst beim gleichen Medikament verlängert sich z.B. die Recalcifizierungszeit, während sich in der Thrombinzeit eine Verkürzung ergibt. Diese unterschiedlichen Meßergebnisse lassen sich wirklich nicht als Verdünnungseffekte erklären. Vielmehr ließ sich eine Abhängigkeit der gemessenen Veränderungen von der zugesetzten Medikamentendosis feststellen. Wurde nur 25 % der

Maximaldosis des Medikaments zugefügt, konnte nur eine ganz geringe, in vielen Fällen überhaupt keine Veränderung im Gerinnungssystem gemessen werden. Wurde die Dosis nun allmählich bis zur Maximaldosis gesteigert, so ergaben sich immer stärkere Veränderungen. Auch hier bewirkten die Medikamente Dolantin, Atropin, Vomex A, Megaphen und Luminal eine Verlängerung im Gerinnungssystem, während bei Atosil eine Verkürzung auftrat. Mit der Reproduzierbarkeit der am Patienten gemessenen Gerinnungsveränderungen im Reagenzglas und der gefundenen Abhängigkeit dieser Veränderungen von der zugesetzten Medikamentendosis dürfte die Theorie, daß ein Medikament unmittelbar chemisch auf das Gerinnungssystem einwirken kann, bewiesen sein. Im Reagenzglas wie beim Patienten ist der Effekt dosisabhängig, jedoch in vivo durch die notwendige Anflutzeit erst nach einer gewissen Zeitspanne meßbar. Im Körper kann das Medikament erst bei vollständiger Aufnahme seine ganze Wirksamkeit erreichen, und an diesem Punkt der größten Wirksamkeit findet man auch die größte Gerinnungsveränderung. Im Reagenzglas ergibt sich die größte Veränderung schon in dem Augenblick, in dem die Maximaldosis des Medikaments der Blutprobe zugesetzt wurde. Aus diesen Untersuchungen läßt sich also ersehen, daß Medikamente die Aktivatoren und Inhibitoren, die gemeinsam die Blutgerinnung bewirken, als chemische Substanzen verändern können, und daß diese Reaktion vom lebenden Organismus unabhängig ist.

Kommen wir nun auf die eingangs gestellte Frage zurück, welche Rolle die Prämedikation bei der Entstehung intra- und postoperativer Blutungen bzw. Thrombosen spielt, so zeigen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit, daß die als Prämedikation verabreichten Medikamente außer Atosil einen gerinnungshemmenden Einfluß haben. Thrombosen dürften hierdurch also nicht auftreten, vielmehr kann durch diese Medikamente eine bestehende Blutungsneigung verstärkt werden. Es ist daher angezeigt, bei Patienten mit latenten Gerinnungsstörungen die einzelnen Prämedikationsmedikamente vorsichtig zu dosieren.

D. ZUSAMMENFASSUNG.

Intra- und postoperative Blutungen lassen sich genauso wie postoperative Thrombosen und Embolien trotz guter Narkose- und Operationsbedingungen auch heute noch nicht völlig vermeiden. In dieser Arbeit wurde untersucht, welche Rolle die Prämedikation bei der Entstehung dieser Komplikationen spielt.

An insgesamt 72 Patienten wurden die Medikamente Dolantin, Atropin, Vomex A, Atosil, Megaphen und Luminal im Hinblick auf die möglichen Gerinnungsveränderungen untersucht. Die Ergebnisse zeigen, daß alle Medikamente außer Atosil eine gerinnungshemmende Tendenz haben, während das Atosil allein einen gerinnungsfördernden Einfluß ausübt. Die statistische Auswertung der Ergebnisse ergab, daß die meisten gefundenen Gerinnungsveränderungen mit 99,99 % Sicherheit nicht nur zufällig ist.

Eine zeitliche Zuordnung der gefundenen Veränderungen zur pharmakologischen Wirksamkeit der Medikamente zeigte eine weitgehende Übereinstimmung der größtmöglichen Gerinnungsveränderungen mit dem pharmakologischen Wirkungsoptimum des jeweiligen Medikaments. Daraus ergab sich der Verdacht, daß Medikamente als rein chemische Wirkstoffe mit den Aktivator- und Inhibitoren, die gemeinsam die Blutgerinnung bewirken, reagieren und so zu den beschriebenen Gerinnungsveränderungen führen. Um diese Theorie zu erhärten, wurden die gleichen Versuche mit Spenderblut im Reagenzglas mit steigendem Medikamentenzusatz wiederholt. Die am Patienten gewonnenen Ergebnisse waren im Reagenzglas reproduzierbar, die gemessenen Veränderungen waren hier jedoch von der zugesetzten Medikamentendosis abhängig. Auch hier zeigten alle Medikamente außer Atosil, das die Gerinnung beschleunigte, einen gerinnungshemmenden Einfluß. Hierdurch dürfte also die Theorie bewiesen sein, daß Medikamente als chemische Wirkstoffe mit den Gerinnungsfaktoren reagieren und daß diese Reaktion vom lebenden Organismus unabhängig ist. Die Frage nach Blutungen oder Thrombosen, die durch die Prämedikation verursacht werden könnten, läßt

sich soweit beantworten, daß die Prämedikations-substanzen außer Atosil alle einen gerinnungshemmenden Einfluß ausüben. Thrombosen dürften nach Applikation dieser Pharmaka also nicht auftreten, vielmehr ist es ratsam, bei Patienten mit latenten Gerinnungsstörungen die Prämedikation vorsichtig zu dosieren .

LITERATURNACHWEISE :

Hrsg. FARBWERKE BAYER

Megaphen in Chirurgie und Anästhesie.

Hrsg. FARBWERKE BAYER

Atosil

Hrsg. FARBWERKE BAYER

Luminal

BARTHOLINI G.u.a.

Verminderung des 5-Hydroxytryptamin-Gehaltes von Thrombozyten in vitro durch Chlorpromazin und verwandte Verbindungen.
Experientia, Basel
17, 541-42 (1961)

BRUNNER H.E., P.G.FRICK

Simultane thrombopenische Purpura und autoimmune hämolytische Anämie.
Dtsch.Med. Wochenschr.
87, 1002 (1962)

DIETRICH H.

Klinische Erfahrungen mit Dolantin, einem neuen synthetischen Spasmolyticum und Analgeticum.
Dtsch.Med. Wschr.
24: 969 (1939)

FLOCH M., LEIBOWITZ S.

Multiple Hemorrhage kombiniert mit Chlorpromazin-Ikterus.
J.Am.Med. Ass.
170, 2060-64 (1959)

GEBELEIN H., HEITE H.-J.

Statistische Urteilsbildung.
Springer-Verlag
Berlin-Göttingen 1951

GRAHMANN H., SUCHWIRTH R.,

Die Thrombosegefahr bei der Chlorpromazin und Reserpin-Behandlung endogener Psychosen
Nervenarzt, 30, 224-25 (1959)

HAMPERL H.

Lehrbuch der allgemeinen Pathologie und der pathologischen Anatomie.
Springer-Verlag Berlin - Göttingen-Heidelberg
1960 24./25. Auflage

Hrsg. FARBWERKE HOECHST

Dolantin.

- HEGGLIN R. Differentialdiagnose innerer Krankheiten.
Georg Thieme-Verlag Stuttgart
9.Auflage 1963
- KEINING-BRAUN-FALCO Dermatologie und Venerologie.
J.F.Lehmanns-Verlag München
(1961)
- KEUP W. Die Wirkung der Phenothiazin-Derivate auf die Wirkung der Leber.
Dis.nerv.Syst.
2o,181-175 (1959)
- KOOTZ F.,MATIS P. Curare und Flexedil im Selbstversuch unter Berücksichtigung der Blutgerinnung.
Langenb.Arch.u.Dtsch.Zeitschr.f. Chir.271,436-44o (1952)
Z.f.Chir. 125 (1953)
- KUSCHINSKY G.,LÜLLMANN H. Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie.
Georg Thieme-Verlag,Stuttgart
1964
- MACHT DAVID J. Influence of some drugs and of emotions on bloodcoagulation.
J. Am.Med.Ass.148,265-27o(1952
Z.f.Chir. 126(1953)
- MARKGRAF W., HINRICHS K., Untersuchungen über das Verhalten verschiedener Gerinnungsanteile des Blutes vor und nach Operationen.
Bruns Beitr.184,428-434 (1952)
Z.f.Chir. 13o (1953)
- NATCHEFF N.,NICOLOFF A., PIRYOVA B.,TANCOFF N. Sur la régulation nerveuse de la coagulation du sang.
J.de Physiol.49,1o91-1104(1957)
Roma 2o2 (1959)
- PERLICK E. Regelvorgänge bei der Blutgerinnung.
Acta biol.med.Germ.1, 506-519 (1958)
Z.f.Chir.158,(196o)
- PERLICK E. Antikoagulantien,2.Aufl.
VEB Georg-Thieme Leipzig 1959
- REIN-SCHNEIDER Lehrbuch d.Physiologie des Menschen.
- RIEDEL Blutgerinnungsveränderungen durch Blutersatzflüssigkeiten (Diss.)

- ROSENTHAL H. Beobachtungen zur Bekämpfung des Wundschmerzes mit dem neuen Analgetium Dolantin
Münch.med.Wschr.28/1079 (1939)
- SCHAUMANN O. Morphin und morphinähnlich wirkende Verbindungen.
Handb.d.exp.Pharmakologie 1958
Springer-Verlag Berlin,Bd.12.
- STAIB,OEHMIG u. MITARB. Änderungen des HMV durch Prämedikationssubstanzen und bei verschiedenen Narkosen.
Arzneimittelforschung
8,628-635 (1963)
- TANAKE HISASHI Okayama -Iggakai-Zasshi
40,863 (1928)
- WEISFUSEL L.,P.SPEAR
M.SASS Quinidine induced thrombopenic purpura.
Am.J.Med.17 (1954),414
- WILLRUTH Änderungen des Gerinnungspotentials nach Bluttransfusionen.
(Diss.Marburg 1965)
- ZEMAN R.,N.u.M.EYSSELT Die Pentothal-Alkohol-Anästhesie in der Urologie.
Zbl.f.Chir.81,926-938(1956)
Z.f.Chir. 144 (1956)

F. Reagenzien und Hilfsreagenzien zur Bestimmung
von Blutgerinnungsfaktoren

1. zur Recalcifizierungszeit :
Calciumchloridlösung m/40 Fa. Behringwerke AG. Marburg
2. zur Thrombinzeit :
Antithrombinreagenz enth. 20 IE Thrombin
Fa. Deutsche Hoffmann La Roche AG, Grenzach
3. zur Thromboplastinzeit :
Calciumchloridlösung m/40 Fa. Behringwerke AG. Marburg
Thromboplastinlösung (Gewebsthrombokinasen)
Fa. Deutsche Hoffmann La Roche AG. Grenzach
4. zum Plasmathrombokinasenbildungstest :
Trockenthrombocyten (Ampullen zu 5 mg). Fa. Behringwerke AG.
Marburg
Substratplasma , Fa. Behringwerke AG. Marburg
Aluminiumhydroxydsuspension 2 %ig. Fa. Behringwerke AG.
Marburg
Calciumchloridlösung m/40 Fa. Behringwerke AG. Marburg
Diaethylbarbitursäurepufferlösung pH 6,7 Fa. Behringwerke
AG. Marburg
5. zur Plasmagewinnung:
Natrium citricum 3,8 % ig. Fa. Fresenius, Wiesbaden

Herrn Professor Dr.med. M. S c h w a i g e r, Direktor
der Chirurgischen Universitätsklinik Marburg/Lahn, bin
ich sehr zu Dank verpflichtet für den Arbeitsplatz in
seiner Klinik.

Herrn Professor Dr.med. H. O e h m i g danke ich für die
Überlassung des Themas, Herrn Dr.med. K.H. M ü l l e r
für die Anleitung und Ratschläge bei der Durchführung
der Arbeit .

Lebenslauf.

Am 18.10.1938 wurde ich, Renate H a n d e l, in Hagen /Westfalen als Tochter des Optikermeisters Wilhelm Handel und seiner Ehefrau Julie, geb. Thomas, geboren.

Von 1944 - 1949 besuchte ich die Grundschule in Alsfeld in Oberhessen, wechselte anschließend zum Gymnasium über und legte dort am 5.3. 1958 die Reifeprüfung ab .

Im Sommersemester 1958 begann ich mit dem Philologie - Studium an der Philipps-Universität in Marburg a.d.Lahn.

Im Sommersemester 1959 wechselte ich zur medizinischen Fakultät über. Die naturwissenschaftliche Vorprüfung bestand ich am 8.3. 1960, die ärztliche Vorprüfung am 27.10.1961 .

Die ärztliche Prüfung habe ich am 12.3.1965 vor dem Prüfungsausschuß in Marburg a.d.Lahn bestanden.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren und Dozenten der Philipps-Universität Marburg/Lahn :

Abel, Beckmann, Berendes, Berger, Book, Braun-Falco, Brück, Bücher, Deicher, Dimroth, Ehrhardt, ~~Emmer~~, Fischbach, Gedigk, Gross, Hamm, Hartmann, Hensel, Henssen, Heuser, Hildebrandt , Höhl, Hornung, Huber, de Iturribarria, Jacob, Kaufmann , Kessler, Kuhn, Linneweh, Löhr, Lübbers, Mahr, Marx, Maurath, Mattes, v.Manger-König, du Mesnil de Rochemont, Müller , Neubauer, Niessing, Nieth, Oehmig, Oksche, Petry, Rosenthal-Kamarinea, Schadwald, Schleyer, Schmid, Schmitt, Schmitz , Schölmerich, Schrappe, Schultze, Schwaiger, Seidel, Sengle, Siegert, Sless, Staib, Stein, Straub, Streicher, Walcher , Wendt , Windfuhr, Wolff, Würterle .

